

SÉRIE A, N° 377

N° D'ORDRE : 401

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

VIKTOR HAHN

INGÉNIEUR CHIMISTE DIPLÔMÉ DE L'UNIVERSITÉ DE ZAGREB

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE NOUVELLES BASES
QUINOLÉINIQUES A FONCTION ÉTHER-OXYDE AMINÉE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le juillet 1938 devant la Commission d'Examen.

- 5 JUIL. 1938

M. M. JAVILLIER . . . *Président.*

M^{me} RAMART-LUCAS. } *Examineurs.*

M. MONNIER }

PARIS

ANC^NE IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1938

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

VIKTOR HAHN

INGÉNIEUR CHIMISTE DIPLÔMÉ DE L'UNIVERSITÉ DE ZAGREB

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE NOUVELLES BASES
QUINOLÉINIQUES A FONCTION ÉTHER-OXYDE AMINÉE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le juillet 1938 devant la Commission d'Examen.

M. M. JAVILLIER . . . *Président.*

M^{me} RAMART-LUCAS. }
M. MONNIER. } *Examineurs.*

PARIS

ANC^{NE} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

4, RUE CASSETTE, 4

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. . . . M. MOLLIARD.

Doyen. C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

<i>Professeurs honoraires.</i>	H. LEBESGUE.	FREUNDLER.	VESSIOT.	Ch. FABRY.
	A. FERNBACH.	AUGER.	PORTIER.	LÉON BERTRAND.
	Émile PICARD.	BLAISE.	MOLLIARD.	WINTREBERT.
	LÉON BRILLOUIN.	DANGEARD	LAPICQUE.	DUBOSQ.
	GUILLET.	LESPIEAU.	G. BERTRAND.	BOHN.
	PÉCHARD.	MARCHIS.	ABRAHAM.	

PROFESSEURS

M. CAULLERY.	T	Zoologie (Évolution des êtres organisés).	H. BÉGHIN.	T	Mécanique physique et expérimentale.
G. URBAIN.	T	Chimie générale.	FOCH.		Mécanique expérimentale des fluides.
Émile BOREL.	T	Calcul des probabilités et Physique mathém.	PAUTHENIER.		Physique (P. C. B.).
Jean PERRIN.	T	Chimie physique.	De BROGLIE.	T	Théories physiques.
E. CARTAN.	T	Géométrie supérieure.	CHRÉTIEN.		Optique appliquée.
A. COTTON.	T	Recherches physiques.	P. JOB.		Chimie générale.
J. DRACH.	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LABROUSTE.		Physique du Globe.
Charles PÉREZ.	T	Zoologie.	PRENANT.	T	Anatomie et histologie comparées.
E. RABAUD.	T	Biologie expérimentale.	VILLEY.		Mécanique physique et expérimentale.
M. GUICHARD.		Chimie minérale.	COMBES.	T	Physiologie végétale.
Paul MONTEL.	T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	GARNIER.	T	Mathématiques générales.
L. BLARINGHEM.	T	Botanique.	PÈRES.		Mécanique théorique des fluides.
G. JULIA.	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	HACKSPILL.		Chimie (P. C. B.).
C. MAUGUIN.	T	Minéralogie.	LAUGIER.	T	Physiologie générale.
A. MICHEL-LÉVY.	T	Pétrographie.	TOUSSAINT.		Technique Aéronautique.
H. BÉNARD.	T	Mécanique expérimentale des fluides.	M. CURIE.		Physique (P. C. B.).
A. DENJOY.	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	G. RIBAUD.	T	Hautes températures.
L. LUTAUD.	T	Géographie physique et géologie dynamique.	CHAZY.	T	Mécanique rationnelle.
Eugène BLOCH.	T	Physique.	GAULT.		Chimie (P. C. B.).
G. BRUHAT.		Physique théorique et physique céleste.	CROZE.		Recherches Physiques.
E. DARMOIS.	T	Enseignement de Physique.	DUPONT.	T	Théories chimiques.
A. DEBIERNE.	T	Physique générale et Radioactivité.	LANQUINE.	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. DUFOUR.	T	Physique (P. C. B.).	VALIRON.		Mathématiques générales.
L. DUNOYER.		Optique appliquée.	BARRABÉ.		Géologie structurale et géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND.	T	Botanique.	MILLOT.		Biologie animale (P. C. B.).
M. JAVILLIER.	T	Chimie biologique.	F. PERRIN.		Théories physiques.
ROBERT-LÉVY.	T	Physiologie comparée.	VAVON.		Chimie organique.
F. PICARD.		Zoologie (Évolution des êtres organisés).	G. DARMOIS.		Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
Henri VILLAT.	T	Mécanique des fluides et applications.	CHAITON.	T	Biologie maritime.
Ch. JACOB.	T	Géologie.	AUBEL.		Chimie biologique.
P. PASCAL.	T	Chimie minérale.	Jacques BOURCART.		Géographie physique et Géologie dynamique.
M. FRÉCHET.	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	M ^{me} JOLIO-CURIE.		Physique générale et Radioactivité.
E. ESCLANGON.	T	Astronomie.	PLANTEFOL.		Biologie végétale (P. C. B.).
M ^{me} RAMART-LUCAS.	T	Chimie organique.	CABANNÈS.		Enseignement de Physique.
			GRASSÉ.		Biologie animale (P. C. B.).
			PRÉVOST.		Chimie (P. C. B.).

Secrétaire. A. PACAUD.
Secrétaire honoraire. D. TOMBECK.



A MONSIEUR MAURICE JAVILLIER

MEMBRE DE L'INSTITUT

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

A MON MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

A MONSIEUR FRANJO HANAMAN

PROFESSEUR ET DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE CHIMIE INDUSTRIELLE
DE L'UNIVERSITÉ DE ZAGREB

A MONSIEUR VLADIMIR PRELOG

MAITRE DE CONFÉRENCES
ET DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE
DE L'UNIVERSITÉ DE ZAGREB

A MES CHERS PARENTS

A MON CHER FRÈRE

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, à l'instigation et sous la haute direction de M. Ernest FOURNEAU. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde gratitude pour nous avoir accueilli dans son laboratoire et nous avoir aidé de sa grande expérience pendant nos recherches.

Nous assurons de notre sincère reconnaissance M. Jacques TRÉFOUËL, Chef des travaux du Laboratoire de M. FOURNEAU, et M^{me} Jacques TRÉFOUËL, qui nous ont toujours entouré de leur bienveillance, et dont l'aide efficace et amicale a été pour nous un encouragement constant.

Nous remercions également M. Jean MATTI dont les conseils, amicalement donnés, nous ont été toujours précieux.

Nous tenons aussi à exprimer notre vive reconnaissance à M. et M^{me} Daniel BOVET qui ont bien voulu se charger des essais physiologiques et nous ont ainsi permis d'élargir le cadre de notre travail.

*
* *

Pendant une partie de notre séjour en France, nous avons bénéficié d'une Bourse d'études du Gouvernement français. Qu'on trouve dans le présent travail le témoignage de notre reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE
DE
NOUVELLES BASES QUINOLÉINIQUES
A FONCTION ÉTHER-OXYDE AMINÉE

INTRODUCTION

Parmi les médicaments synthétiques, aujourd'hui si nombreux, les dérivés de la quinoléine occupent incontestablement une place primordiale. Les nombreux efforts des chimistes pour remplacer la quinine, l'alcaloïde principal de l'écorce de quinquina, par des produits de synthèse plus simples et, si possible, plus actifs, ont abouti à la découverte d'un grand nombre de composés, doués de propriétés pharmacologiques très précieuses.

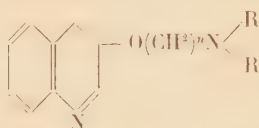
Au cours de ces travaux le *noyau quinoléinique* s'est révélé comme étant la base de nombreux corps d'activité très variée [1]. Citons à titre d'exemple le quinosol, l'atophan, la plasmoquine, le 710 F (Rhodoquine), etc.

Les *substituants* eux aussi, de même que leur position dans le noyau quinoléinique, jouent un rôle très important et, en les modifiant, nous pouvons nous attendre à découvrir des propriétés pharmacodynamiques nouvelles.

Or, les nombreux travaux effectués ces dernières années par M. E. Fourneau et ses collaborateurs [2] sur les sympatholytiques de synthèse ont démontré qu'un grand nombre de produits, de constitution chimique assez différente (phénoxy-éthyl-amines, amino-méthyl-benzodioxanes, -coumaranes) fai-

saient preuve de propriétés identiques sur le système nerveux végétatif, le seul caractère chimique commun à tous ces dérivés étant la présence d'une fonction éther-oxyde aminée.

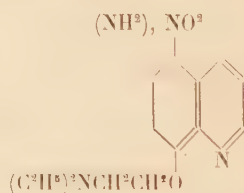
Inspirés par ces travaux, nous nous sommes proposé de préparer et d'étudier les propriétés physiologiques de corps nouveaux, qui contiendraient à la fois un noyau quinoléinique et une fonction éther-oxyde aminée :



Ces corps ont également éveillé notre intérêt au point de vue théorique, car en épuisant toutes les positions possibles de la chaîne latérale d'une part, et en faisant varier la fonction amine tertiaire d'autre part, on aboutit à 7 séries de corps isomères relativement simples, dont l'étude comparative pourrait contribuer à élargir nos connaissances sur les relations entre la constitution chimique et l'action physiologique.

La première partie de notre travail est donc consacrée à la synthèse de 7 séries d'amino-alcoxyoxy-quinoléines isomères. Jusqu'à présent ces corps ont été très peu étudiés et nous n'avons trouvé décrits que quelques composés de ce type.

La deuxième partie se rapporte à la préparation de quelques dérivés mono-nitrés et -aminés d'amino-éthoxy-quinoléines du type :



La troisième partie du présent travail est consacrée à l'étude physiologique des corps préparés. Après la toxicité, nous avons examiné ces corps en vue de leur activité antimalarique ; nous avons étudié ensuite leur action sur le système nerveux végétatif et finalement l'action sur la respiration qui s'est révélée particulièrement intéressante.

I

SYNTHÈSE D'AMINO-ALCOYLOXY-QUINOLÉINES

REMARQUES GÉNÉRALES

Pour préparer les 7 séries d'amino-alcoyloxy-quinoléines isomères, on peut envisager trois méthodes principales :

1° Condensation des différentes monochloro-quinoléines avec les dérivés sodés d'amino-alcanols variés.

2° Préparation de bromo-alcoyloxy-quinoléines par action de dibromo- α , ω -alcanes sur les dérivés sodés des hydroxy-quinoléines correspondantes et action de celles-ci sur des amines diverses.

3° Condensation des dérivés sodés de différentes hydroxy-quinoléines avec les chloro-amino-alcanes préparés par action du chlorure de thionyle sur les amino-alcanols correspondants.

La première méthode, qui a été employée dans un brevet allemand [3] pour la préparation de quelques amino-alcoyloxy-méthyl-quinoléines, ne nous a pas semblé rationnelle, la synthèse des mono-chloro-quinoléines, employées comme matières premières, étant, dans la plupart des cas, plus compliquée que la préparation des hydroxy-quinoléines correspondantes, nécessaires à la réalisation des deux autres procédés.

La deuxième méthode, malgré de nombreux essais pour fixer une chaîne β -bromée sur l'oxhydrile de plusieurs hydroxy-quinoléines, ne nous a pas donné le résultat espéré. En appliquant la méthode courante, employée avec succès par Maderni [4] et Druey [5] pour la préparation d'éthers β -bromo-éthyl-phénoliques, et même, en faisant varier les conditions de celle-ci, nous n'avons jamais pu obtenir le corps cherché.

dans certains cas nous avons retrouvé l'hydroxy-quinoléine inchangée ; dans d'autres, nous avons isolé des corps mal définis, résultant probablement d'une oxydation ou d'une polymérisation très avancée.

Nous avons donc choisi la troisième des méthodes préconisées, qui non seulement nous a donné des résultats très satisfaisants, mais qui a aussi le grand avantage de pouvoir être généralement employée pour toutes les hydroxy-quinoléines isomères, même dans les cas où la quantité de matière première disponible est très restreinte.

Pour synthétiser les différentes amino-alcocyloxy-quinoléines, il nous fallait donc préparer d'abord les sept hydroxy-quinoléines isomères. La synthèse de plusieurs d'entre elles étant assez compliquée et les méthodes de préparation se trouvant dispersées dans la vaste littérature chimique, il nous a paru utile de donner ici un aperçu bibliographique de la question, suivi de nos propres observations. Dans la partie pratique nous donnerons ensuite les détails des méthodes qui nous ont fourni les résultats les plus satisfaisants.

PRÉPARATION DES HYDROXY-QUINOLÉINES ISOMÈRES. — La méthode classique de Skraup [6] permet une synthèse relativement simple des hydroxy-8, -7 et -6-quinoléines, appelées par leur auteur o-, m- et p-oxy-quinoléines.

Pour la préparation de l'*hydroxy-8-quinoléine* on fait réagir entre eux l'o-aminophénol, la glycérine et l'acide sulfurique concentré en présence d'o-nitrophénol comme agent oxydant. Les rendements obtenus sont de 80-85 p. 100.

Les m-amino- et m-nitro-phénols, matières premières pour obtenir l'*hydroxy-7-quinoléine*, ne sont pas des produits commerciaux et doivent être préalablement préparés. Le manuel de Weyl [7] donne la préparation du m-aminophénol, qui consiste dans l'action de l'ammoniaque à 10 p. 100 sur la résorcine en présence de chlorure d'ammonium, sous pression et à une température de 200°. Nous avons pu obtenir par cette méthode le m-aminophénol avec un rendement de 55-60 p. 100. Le m-nitrophénol a été préparé à partir de la m-nitraniline [8]. Les rendements de la synthèse de Skraup pour l'obtention de l'*hydroxy-7-quinoléine* ne dépassent pas 50 p. 100.

L'*hydroxy-6-quinoléine* est facilement obtenue à partir du p-aminophénol ou de son chlorhydrate, du p-nitrophénol, de la glycérine et de l'acide sulfurique, avec un rendement de 65-70 p. 100.

La préparation de l'*hydroxy-5-quinoléine* est plus difficile. Elle peut être effectuée par deux méthodes : 1° fusion alcaline de l'acide quinoléine-sulfonique-5, décrite par Riemerschmied [9] et Claus et Howitz [10] ; 2° chauffage de l'amino-5-quinoléine avec de l'acide chlorhydrique concentré en tube scellé à 215-220°, méthode décrite également par Claus et Howitz (*loc. cit.*).

Si l'on opère sur des quantités relativement élevées, la première méthode présente certainement des avantages, surtout d'ordre technique. Mais pour une synthèse de laboratoire la deuxième méthode s'est révélée plus commode. Dans les 2 cas, la matière première est la quinoléine, qui, soit par sulfonation, soit par nitration, fournit les deux produits isomères, substitués en positions 5 et 8. En suivant les indications de O. Fischer [11] pour la première méthode, on ne sépare pas les acides sulfoniques -5 et -8, mais on fait la fusion alcaline de leur mélange. Les deux hydroxy-quinoléines ainsi obtenues sont alors séparées. Le grand avantage de la deuxième méthode consiste justement dans la séparation facile des deux dérivés nitrés, obtenus par nitration de la quinoléine, la nitro-5-quinoléine étant ensuite réduite et le produit aminé traité par de l'acide chlorhydrique. L'hydroxy-quinoléine ainsi obtenue est plus pure ; les rendements sont aussi meilleurs que dans le cas précédent.

La nitration de la quinoléine, décrite par Dufton [12], nous a donné la nitro-5-quinoléine avec un rendement de 70 p. 100 ; la réduction, décrite également par Dufton (*loc. cit.*) nous a fourni l'amino-5-quinoléine avec un rendement de 75 p. 100 env. La transformation de cette dernière en hydroxy-5-quinoléine, effectuée par petites portions, nous a donné le corps cherché avec 83 p. 100 env. du rendement théorique.

L'*hydroxy-4-quinoléine*, appelée aussi *cynurine*, peut être obtenue soit par pyrolyse de l'acide hydroxy-4-quinoléine-carbonique-2 ou acide cynurénique, isolé par Liebig de l'urine du chien, soit par la synthèse de Camps [13], basée sur la

cyclisation de l'o-formylamino-acétophénone, en présence de soude diluée. Pour arriver à l'o-formylamino-acétophénone, il faut préparer d'abord l'o-amino-acétophénone à partir de l'o-nitro-acétophénone.

L'o-nitro-acétophénone peut être obtenue par deux méthodes : 1° nitration de l'acétophénone d'après Camps [14] et séparation des dérivés ortho- et méta- qui se sont formés. Cette méthode nous a permis d'obtenir l'o-nitro-acétophénone avec un rendement de 30 p. 100 environ ; 2° action du chlorure d'o-nitro-benzoyle sur le dérivé sodé de l'éther acétyl-acétique d'après Gevekoht [15] et saponification du produit de condensation. On obtient ainsi l'o-nitro-acétophénone avec le même rendement, mais plus pure que dans le cas précédent.

La réduction de l'o-nitro-acétophénone a été également décrite par Gevekoht (*loc. cit.*), et nous a fourni l'o-amino-acétophénone avec un rendement de 90 p. 100 env.

La préparation du dérivé formylé doit être soigneusement exécutée pour que les rendements soient bons (70 p. 100 environ). Dans plusieurs cas nous avons obtenu des rendements inférieurs, notamment lorsque l'acide formique employé n'a pas été suffisamment séché.

La cyclisation de l'o-formylamino-acétophénone a finalement fourni l'hydroxy-4-quinoléine sous la forme de son chlorhydrate cristallisé : $(C^9H^7ON)^2 \cdot HCl \cdot 2 H^2O$ avec un rendement de 40 p. 100 env.

La synthèse de l'hydroxy-3-quinoléine, effectuée par Mills et Watson [16], nécessite un grand nombre d'opérations, ayant pour premier objectif la synthèse de l'amino-3-quinoléine qui est ensuite facilement transformée en hydroxy-quinoléine correspondante.

Voici la suite des opérations : 1° Par condensation de l'o-nitrobenzaldéhyde avec l'acide malonique et réduction de l'acide o-nitro-benzal-malonique résultant, on obtient l'acide hydroxy-2-quinoléine-carbonique-3 [17] avec un rendement de 25 p. 100 environ, calculé à partir de l'o-nitrobenzaldéhyde.

2° Par action du pentachlorure de phosphore, l'acide précédent est facilement transformé en acide chloro-2-quinoléine-carbonique-3 [18] avec des rendements presque quantitatifs.

3° Préparation de l'acide quinoléine-carbonique-3 par action

de l'acide iodhydrique (d : 1,7) et du phosphore rouge sur l'acide chloro-2-quinoléine-carbonique-3, en présence d'iodure de potassium. Cette réaction, qui nous a fourni l'acide cherché avec 80 p. 100 de rendements, a été décrite, ainsi que toutes les opérations suivantes, par Mills et Watson (*loc. cit.*).

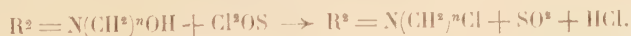
4° On prépare l'amide de l'acide quinoléine-carbonique-3 par action de l'ammoniaque concentrée sur le chlorure d'acide correspondant. Les rendements pour cette réaction sont de 80 p. 100 environ, mais l'amide que nous avons obtenu n'était pas pur. La recristallisation n'a pas pu être effectuée qu'avec des pertes sensibles.

5° Transformation de l'amide précédent en amino-3-quinoléine par la dégradation d'Hoffmann. Rendements : 75 p. 100 env.

6° Par diazotation et décomposition du produit diazoté on obtient le sulfate cristallisé de l'hydroxy-3-quinoléine avec un rendement de 55 p. 100 env.

L'hydroxy-2-quinoléine ou *carbostyryle* peut être préparée par plusieurs méthodes. La méthode classique de Feer et Keenigs [19], qui consiste à transformer l'acide amino-2-cinnammique en hydroxy-2-quinoléine par action de l'acide sulfurique à 50 p. 100, nous a donné des résultats très satisfaisants. Cette méthode a été d'ailleurs mise au point par E. Fourneau, M. et M^{me} J. Tréfouël et M^{lle} G. Benoit [20], et nous ne voulons pas nous attarder sur les détails de sa réalisation.

PRÉPARATION DES CHLORO-AMINO-ALCANES. — Pour faire varier la chaîne latérale des amino-alcoyloxy-quinoléines que nous avons préparées, il nous fallait, à côté des hydroxy-quinoléines, préparer plusieurs chloro-amino-alcanes. Ceux-ci sont facilement obtenus, à partir des aminoalcools correspondants, par action du chlorure de thionyle, en solution benzénique :



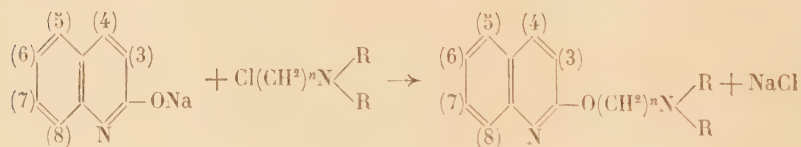
Nous avons préparé ainsi les chloro-1-diméthylamino-2-éthane, chloro-1-diéthylamino-2-éthane, chloro-1-pipéridino-2-éthane et chloro-1-diéthylamino-3-propane.

Les aminoalcools servant de matières premières ont dû être

en partie préparés par nous. Ainsi nous avons obtenu d'après la méthode de Ladenburg [21] le diméthylamino-2-éthanol-1 et le pipéridino-2-éthanol-1. En opérant sur des quantités assez importantes, nous avons fait réagir, en autoclave, soit la diméthylamine (en solution benzénique à 33 p. 100), soit la pipéridine sur la monochlorhydrine du glycol ; nous avons obtenu les aminoalcools correspondants avec des rendements qui étaient dans le premier cas de 60 p. 100, dans le deuxième, de 90 p. 100 environ.

Les chloro-amino-alcanes n'étant pas des corps stables et se décomposant après plusieurs heures d'abandon, ne peuvent être conservés sous forme de base libre. On peut, au contraire, préparer de grandes quantités du chlorhydrate et, au fur et à mesure des besoins, mettre la base en liberté et la purifier par distillation sous pression réduite.

PRÉPARATION DES AMINO-ALCOYLOXY-QUINOLÉINES. — La synthèse d'une amino-éthoxy-quinoléine par condensation du dérivé sodé de l'hydroxy-quinoléine avec le chloro-1-diéthylamino-2-éthane a été mentionnée pour la première fois en 1926 dans un brevet allemand [3]. Mais aucun détail de préparation n'a été donné, il nous fallait donc élaborer une méthode pouvant être appliquée à la préparation des nombreux amino-alcoyloxy-quinoléines que nous nous sommes proposé d'étudier :



Au cours de notre travail nous avons trouvé que les résultats les plus satisfaisants sont obtenus en chauffant pendant dix à douze heures le dérivé sodé de l'hydroxy-quinoléine en solution alcoolique avec le chloro-amino-alcane, en tube scellé et à une température variant entre 130 et 150°. Si la température est trop basse, on retrouve une quantité importante d'hydroxy-quinoléine qui n'est pas entrée en réaction. Un chauffage trop élevé favorise, par contre, la formation de produits résineux aux dépens du corps cherché.

Après l'isolement de l'amino-alcoyloxy-quinoléine formée, (opération très simple : filtration du chlorure de sodium, évaporation de l'alcool et extraction à l'éther en milieu alcalin), on distille la base libre sous pression très réduite. Toutes les bases préparées se sont présentées sous la forme d'huiles denses, peu colorées, dont quelques-unes ont bientôt cristallisé. Elles sont généralement très solubles dans la plupart des solvants organiques usuels, mais peu solubles dans l'eau. Leur solution alcoolique est alcaline au tournesol.

Nous avons préparé par ce procédé des dérivés diméthylaminés, diéthylaminés et pipéridinés avec une chaîne à deux atomes de carbone, et les dérivés diéthylaminés avec une chaîne à trois atomes de carbone. Les rendements étaient de 50 p. 100 en moyenne ; mais ils ont atteint, dans plusieurs cas, 60 à 70 p. 100.

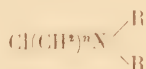
Les deux fonctions basiques de ces corps rendent possible la formation de deux chlorhydrates. Le monochlorhydrate étant neutre au tournesol, le dichlorhydrate neutre ou faiblement acide au congo, on peut facilement effectuer le titrage acidimétrique des amino-alcoyloxy-quinoléines avec l'acide chlorhydrique de titre connu.

Les deux chlorhydrates sont en général très solubles dans l'eau et l'alcool chaud, facilement solubles dans l'alcool froid, moins dans l'acétone et insolubles dans l'éther.

Nous avons préparé, de chaque base, un chlorhydrate cristallisé, qui, dans la plupart des cas, était le monochlorhydrate. Dans quelques cas exceptionnels, où le monochlorhydrate s'est révélé très hygroscopique et difficile à isoler sous forme cristalline, nous avons préparé le dichlorhydrate.

PARTIE PRATIQUE

1° *Préparation des chloro-amino-alcanes.*



Les différents chloro-amino-alcanes ont été préparés par action du chlorure de thionyle sur les aminoalcools correspondants.

La méthode générale que nous avons employée a été mise au point au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, à Paris, où elle est très souvent utilisée :

On dissout 1 mol. d'aminoalcool dans 400 cent. cubes de benzène et l'on ajoute, très lentement et en agitant, 2 mol. de chlorure de thionyle, tout en refroidissant énergiquement pour éviter une réaction trop violente. Pour terminer la réaction, on chauffe ensuite pendant six à huit heures. On chasse sous pression réduite l'excès de chlorure de thionyle et le benzène et on reprend par de l'eau. On filtre en présence de noir végétal et lave la solution avec un peu d'éther. La base est ensuite précipitée par un excès de soude concentrée et extraite à l'éther. Après avoir séché la solution étherée et avoir chassé le solvant, on distille le chloro-amino-alcane sous pression réduite.

Chloro-1-diméthylamino-2-éthane.



113 grammes de diméthylamino-2-éthanol-1 (préparé à partir de la monochlorhydrine du glycol et de la diméthylamine en solution benzénique : Eb/757 mm. : 134-136°, rend. 60 p. 100 environ), traités par le procédé décrit plus haut, nous ont fourni 50 grammes de la base chlorée (Eb/20-25 mm. : 38-42°).

Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.



On part du diéthylamino-2-éthanol-1, produit commercial, qui, traité par le même procédé, donne le chloro-1-diéthylamino-2-éthane (Eb/757 mm. : 146-148°, Eb/16 mm. : 52-53°) avec un rendement de 70 p. 100 environ.

Chloro-1-pipéridino-2-éthane.



On prépare d'abord le pipéridino-2-éthanol-1, en faisant agir la pipéridine sur la monochlorhydrine du glycol sous pression et à une température de 140-150° (Eb/757 mm. : 199°,

Eb/17 mm. : 85-87° ; rend. 90 p. 100) et on le traite ensuite par le chlorure de thionyle. On obtient ainsi la base chlorée (Eb/50 mm. : 112-118°), également avec un rendement de 70 p. 100 environ.

Chloro-1-diéthylamino-3-propane.



Le diéthylamino-3-propanol-1, qui est un produit commercial, fournit, d'après la méthode générale, le chloro-1-diéthylamino-3-propane (Eb/17 mm. : 68-70°), avec 76 p. 100 du rendement théorique. La préparation de cette base a été mentionnée par Magidson et Strukow [22], ainsi que par Schinzel [23].

2° *Préparation des amino-alcoyloxy quinoléines.*

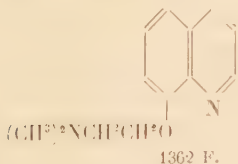
A. — SÉRIE DE L'HYDROXY-8-QUINOLÉINE

Hydroxy-8-quinoléine.

Méthode de Skraup [6] :

21 grammes d'o-aminophénol et 14 grammes d'o-nitrophénol sont finement broyés dans un mortier et mis dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. On ajoute 60 grammes de glycérine et, par petites portions, en mélangeant le mieux possible, 50 grammes d'acide sulfurique concentré. On chauffe à 130-140° (ébullition) pendant une heure et demie. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau et on entraîne à la vapeur d'eau l'o-nitrophénol en excès. On neutralise ensuite par du carbonate de sodium (alcalinité au tournesol) et on isole, par entraînement à la vapeur d'eau, l'hydroxy-quinoléine formée. F. 75-76°. Rendements : 80 à 85 p. 100.

Diméthylamino-éthoxy-8-quinoléine.



P. M. 246

1362 F.

On dissout 12 grammes d'hydroxy-8-quinoléine (1 mol.) dans 20 cent. cubes d'alcool absolu et on y ajoute une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 1 gr. 9 de sodium (1 mol.) et de 30 cent. cubes d'alcool absolu. Après avoir bien mélangé les deux solutions, on ajoute 13 grammes (1 mol. 2) de chloro-1-diméthylamino-2-éthane et on chauffe en tube scellé pendant dix heures à 140°. Après refroidissement, onessore le chlorure de sodium formé, on chasse l'alcool dans le vide et on reprend par 150-200 cent. cubes d'eau et de l'acide chlorhydrique (acidité au congo). Après filtration, on passe en milieu franchement alcalin par addition d'une solution de soude concentrée en excès et on extrait plusieurs fois à l'éther. Les eaux-mères sont neutralisées soigneusement et l'hydroxy-quinoléine qui n'a pas réagi est entraînée à la vapeur d'eau (3 grammes). L'extrait éthéré est séché sur du sulfate de sodium sec, l'éther chassé et le résidu distillé sous pression très réduite :

Eb/_{1,2} mm. : 148-153°.

Huile très dense, jaunâtre, qui, après un certain temps, commence à cristalliser. Cristaux blancs. F. 73-74°. Rendement : 6 grammes = 34 p. 100, et en tenant compte de l'hydroxy-8-quinoléine récupérée, 41 p. 100.

Titrage acidimétrique (indicateur : tournesol) :

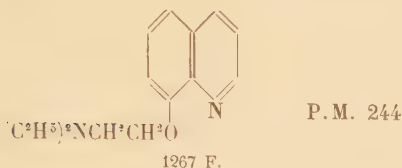
0 gr. 9010 de base sont neutralisés par . . . 4 c. c. 15 d'HCl N.
Calculé pour 1 molécule d'HCl 4 c. c. 17 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, obtenu par évaporation, sous pression réduite, de la solution neutre au tournesol, cristallise rapidement. Recristallisé dans l'acétone, il se présente sous forme de plaquettes, F. 62-63°.

Dosage du chlore :

Trouvé 13,94 p. 100 Cl.
Calculé pour C¹⁰H¹⁰O²N², HCl 14,04 p. 100 Cl.

Diéthylamino-éthoxy-8-quinoléine.



{ Hydroxy-8-quinoléine	20 gr. (1 mol.).
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
{ Sodium	3 gr. 2 (1 mol.).
{ Alcool absolu	50 cent. cubes.
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane	21 gr. (1 mol. 1).

Chaulfer pendant douze heures à 135°. Opérer comme dans le cas précédent. La base distille à 170-173° sous 1 mm. 7. Huile jaunâtre, se colorant rapidement à l'air. Après quelques semaines, la base se prend en une masse cristalline. Cristaux blancs, se colorant à l'air en rouge-violet. F. 48-49° Rendement : 20 grammes, soit 60 p. 100 env.

Le même corps a été préparé par les chimistes de l'I. G. et décrit dans un brevet allemand [3] comme étant une huile, Eb/20 mm. : 198-200°.

Titrage acidimétrique (indicateur : tournesol) :

0 gr. 8151 de base sont neutralisés par.	3 c. c. 35
Calculé pour 1 mol. d'HCl.	3 c. c. 34

Indicateur : congo,

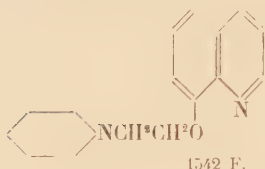
0 gr. 7504 de base sont neutralisés par.	6 c. c. 40 d'HCl N.
Calculé pour 2 molécules d'HCl.	6 c. c. 45 d'HCl N.

Le monochlorhydrate, très hygroscopique, n'a pu être obtenu à l'état cristallisé, mais le *dichlorhydrate*, séché soigneusement dans le vide, cristallise et peut être recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone anhydre. Plaquettes hygroscopiques, F. 134-136°.

Dosage du chlore :

Trouvé	22,42 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{12}H^{20}ON^3$, 2HCl.	22,37 p. 100 Cl.

Pipéridino-éthoxy-8-quinoléine.



P. M. 256

1542 F.

{ Hydroxy-8-quinoléine	40 gr. (1 mol.).
{ Alcool absolu	20 cent. cubes.
{ Sodium	4 gr. 6 (1 mol.).
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
Chloro-1-pipéridino-2-éthane	44 gr. (1 mol. 4).

On chauffe en tube scellé pendant dix heures à 140°. Traitement habituel.

Eb/0,9 mm. : 180-182° 6 grammes.

Huile très dense, faiblement colorée, qui commence bientôt à cristalliser. F. 74-75°.

Titration acidimétrique (tournesol) :

4 gr. 8580 de base sont neutralisés par . . . 49 c.c. d'HCl N.
Calculé. 48 c.c. 98 d'HCl N.

Le monochlorhydrate étant très hygroscopique, nous avons préparé le *dichlorhydrate*, en ajoutant la quantité calculée de HCl N à la solution aqueuse du monochlorhydrate (neutralité au congo). Bien desséché dans le vide, le dichlorhydrate se prend en une masse cristalline et peut être recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone anhydre, additionné d'éther anhydre. Plaquettes hygroscopiques. F. 177-179°.

Dosage du chlore :

Trouvé 21,6 p. 100 Cl.
Calculé pour C¹⁰H¹⁰ON², 2HCl 21,55 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-8-quinoléine.



P. M. 258

1553 F.

{ Hydroxy-8-quinoléine	10 gr. (1 mol.).
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
{ Sodium	1 gr. 6 (1 mol.).
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
Chloro-4-diéthylamino-3-propaue . .	11 gr. 5 (1 mol. 4).

Chauffer pendant dix heures à 145° environ et opérer comme dans les cas précédents. Huile presque incolore, dense, se colorant faiblement à l'air. Eb/7 mm. : 198-201°. Même après plusieurs mois, la base n'a pas cristallisé. Rendement : 12 grammes, soit 67 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 2912 de base sont neutralisés par .	5 cent. cubes d'HCl N.
Théorie	5 cent. cubes d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* cristallise facilement dans l'alcool absolu, additionné d'éther anhydre. Prismes, F. 168-169°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,12 p. 100 Cl.
Calculé pour C ¹⁶ H ²² ON ² , HCl	12,04 p. 100 Cl.

B. — SÉRIE DE L'HYDROXY-7-QUINOLÉINE

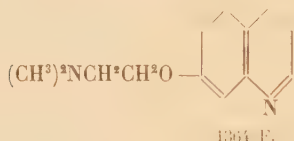
Hydroxy-7-quinoléine.

1° Pour préparer le m-aminophénol 7, on chauffe, pendant dix heures à 200°, 125 grammes de résorcine avec 75 grammes de chlorure d'ammonium et 250 grammes d'ammoniaque à 10 p. 100, le tout réparti en 4 tubes scellés. La solution obtenue est acidifiée par un grand excès d'acide chlorhydrique et la résorcine restée intacte est extraite à l'éther. Après neutralisation de la solution avec de la soude concentrée, la plus grande partie du m-aminophénol se sépare en beaux cristaux presque incolores (F. 122°). Le reste est extrait des eaux-mères avec de l'éther. Rendement : 68 grammes de produit pur, soit 54 p. 100.

2° L'hydroxy-7-quinoléine est obtenue par la méthode de Skraup [6] : 84 grammes de m-aminophénol, 56 grammes de m-nitrophénol (pour la préparation, voir : *Synthèses organiques*, p. 376), 240 grammes de glycérine et 200 grammes

d'acide sulfurique concentré sont chauffés pendant cinq à six heures à 130-140° (ébullition). Après refroidissement, on dilue avec beaucoup d'eau (2 à 3 litres) et filtre en présence de noir végétal. En ajoutant peu à peu de la soude concentrée, on précipite d'abord une quantité assez importante de substances noires, résineuses. La solution, toujours acide au tournesol, est alors décantée, et l'hydroxy-7-quinoléine précipitée par un léger excès de soude diluée. Rendement 58 grammes, soit 49 p. 100. On peut purifier le produit, encore coloré, par plusieurs précipitations des solutions acides avec de la soude, ou bien par recristallisation dans l'alcool dilué.

Diméthylamino-éthoxy-7-quinoléine.



P. M. 216

1364 F.

On chauffe en tube scellé, pendant dix heures à une température de 150° environ, 1 mol. 2 de chloro-1-diméthylamino-2-éthane (11 grammes) avec le mélange de 1 mol. d'hydroxy-7-quinoléine (10 grammes) dissoute dans 25 cent. cubes d'alcool absolu et de 1 mol. de sodium (1 gr. 6) dans 30 cent. cubes d'alcool absolu. Après refroidissement, on traite le contenu du tube selon les indications données pour le dérivé correspondant de l'hydroxy-8-quinoléine.

Huile dense, jaunâtre, se colorant au contact de l'air. Eb/4 mm. : 154-157°. Rendement : 34 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 0610 de base sont neutralisés par. . .	4 c. c. 85 d'HCl N.
Théorie	4 c. c. 91 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* cristallise facilement. Il est recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone anhydre, additionné d'éther anhydre. Prismes, F. 178-179°.

Dosage du chlore :

Trouvé	14,14 p. 100 Cl.
Calculé pour C ¹³ H ¹⁶ ON ² , HCl	14,04 p. 100 Cl.

Diéthylamino-éthoxy-7-quinoléine.



1351 F.

P. M. 244

- { Hydroxy-7-quinoléine 10 gr. (1 mol.).
- { Alcool absolu 20 cent. cubes.
- { Sodium 1 gr. 6 (1 mol.).
- { Alcool absolu 30 cent. cubes.
- Chloro-1-diéthylamino-2-éthane 11 gr. (1 mol. 1).

Chauffer en tube scellé pendant dix heures à 130° environ.
Traiter comme d'habitude.

Eb. (10 mm.) : 170-173° 6 gr. 5

Huile dense, jaune, se colorant à l'air.

Titration acidimétrique (tournesol) :

0 gr. 9235 de base sont neutralisés par . . 3 c.c. 85 d'HClN.
Théorie 3 c.c. 79 d'HClN.

Le *monochlorhydrate*, recristallisé dans l'acétone, se présente sous forme d'aiguilles, F. 176-177°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,84 p. 100 Cl.
Calculé pour C¹²H¹⁰ON², HCl 12,66 p. 100 Cl.

Pipéridino-éthoxy-7-quinoléine.



1372 F.

P. M. 256

- { Hydroxy-7-quinoléine 10 grammes.
- { Alcool absolu 20 cent. cubes.
- { Sodium 1 gr. 6
- { Alcool absolu 30 cent. cubes.
- Chloro-1-pipéridino-2-éthane 11 gr. 5

Chauffer en tube scellé dix heures à 145°. Traitement comme dans les cas précédents. La base se présente sous forme d'une huile dense, jaune, Eb/1 mm. 3 : 193-195°. Rendement 6 grammes.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

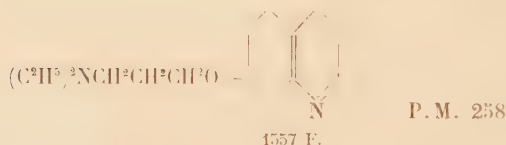
1 gr. 1428 de base sont neutralisés par . . .	4 c. c. 45 d'HCl N.
Théorie	4 c. c. 47 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre. Plaquettes, F. 205-207°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,18 p. 100 Cl.
Calculé pour C ¹⁶ H ²⁰ ON ² , HCl	12,12 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-7-quinoléine.



{ Hydroxy-7-quinoléine	10 grammes.
{ Alcool absolu	20 cent. cubes.
{ Sodium	1 gr. 6
{ Alcool absolu	30 cent. cubes.
Chloro-1-diéthylamino-3-propane	11 gr. 5

Chauffer en tube scellé dix heures à 140°. Après traitement habituel, on obtient 9 grammes (34 p. 100) d'une huile dense, peu colorée, Eb/1 mm. 7 : 174-176°.

Titrage acidimétrique :

1 gr. 0290 sont neutralisés par . . .	4 cent. cubes d'HCl N.
Théorie	3 c. c. 99 d'HCl N.

Le monochlorhydrate, bien cristallisé, est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre. Plaquettes, F. 135-136°.

Dosage du chlore :

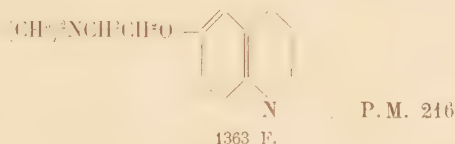
Trouvé	12,09 p. 100 Cl.
Calculé pour C ¹⁶ H ²³ ON ² , HCl.	12,04 p. 100 Cl.

C. — SÉRIE DE L'HYDROXY-6-QUINOLÉINE

Hydroxy-6-quinoléine.

On opère d'après le procédé décrit pour la préparation de l'hydroxy-7-quinoléine (voir p. 23). A partir de 106 grammes de chlorhydrate du p-aminophénol, de 56 grammes de p-nitrophénol, de 240 grammes de glycérine et de 220 grammes d'acide sulfurique concentré, nous avons obtenu 75 grammes d'hydroxy-6-quinoléine (69 p. 100 du rendement théorique). F. 192-193°.

Diméthylamino-éthoxy-6-quinoléine.



12 grammes d'hydroxy-6-quinoléine (1 mol.) sont dissous dans 25 cent. cubes d'alcool absolu et additionnés de 2 grammes de sodium (1 mol.) dans 30 cent. cubes d'alcool absolu et de 13 grammes de chloro-1-diméthylamino-2-éthane (1 mol. 2). Le mélange est chauffé en tube scellé pendant dix heures à 140-145°. Après refroidissement, le contenu du tube est traité d'après le procédé décrit pour les isomères.

La base obtenue est une huile dense, jaunâtre, se colorant peu à l'air. Eb/1 mm. 4 : 152-155°, rendement : 37 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

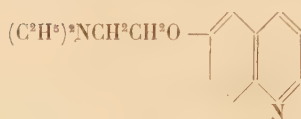
4 gr. 0959 de base sont neutralisés par . . .	5 c.c. 03 d'HClN.
Théorie	5 c.c. 07 d'HClN.

Le *monochlorhydrate* cristallise facilement et il peut être recristallisé dans un mélange d'alcool et d'acétone anhydre, additionné d'éther anhydre jusqu'au trouble persistant. Plaquettes, F. 174-175°.

Dosage du chlore :

Trouvé	14,14 p. 100 Cl.
Calculé pour C ¹² H ¹⁶ ON ² , HCl.	14,04 p. 100 Cl.

Diéthylamino-éthoxy-6-quinoléine.



1350 F.

P. M. 244

{ Hydroxy-6-quinoléine	14 gr. 5
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
{ Sodium	2 gr. 3
{ Alcool absolu	40 cent. cubes.
Chloro-1-diéthylamino-2-propane	45 grammes.

Chauffer pendant douze heures à 140-150°, traiter comme dans les cas précédents.

Eb/0,9 mm. : 165-166° 14 grammes, soit 57 p. 100.

Huile faiblement jaune, se colorant à l'air.

Titration acidimétrique (tournesol) :

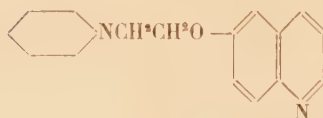
0 gr. 9721 de base sont neutralisés par. . . 4 cent. cubes d'HCl N.
Théorie. 3 c. c. 98 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* cristallise facilement. Recristallisé plusieurs fois dans l'acétone, il fond à 168-169°.

Dosage du chlore :

Trouvé 42,82 p. 100 Cl.
Calculé pour $\text{C}^{15}\text{H}^{20}\text{ON}^2$, HCl 42,66 p. 100 Cl.

Pipéridino-éthoxy-6-quinoléine.



1371 F.

P. M. 256

{ Hydroxy-6-quinoléine	14 gr. 5
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
{ Sodium	2 gr. 3
{ Alcool absolu	40 cent. cubes.
Chloro-1-pipéridino-2-éthane	46 gr. 5

Chauffer en tube scellé pendant dix heures à 140°. Traitement habituel.

Eb/1 mm. : 187-189° 46 grammes, soit 63 p. 100.

Huile jaune, se colorant à l'air rapidement.

Titration acidimétrique (tournesol) :

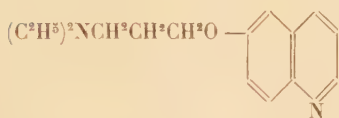
1 gr. 0866 de base neutralisent 4 c.c. 30 d'HCl N.
Théorie 4 c.c. 25 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* cristallise facilement dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre. Plaquettes, F. 185-186°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,08 p. 100 Cl.
Calculé pour C¹⁰H²⁰ON², HCl. 12,12 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-6-quinoléine.



1554 F.

P.M. 258

1 Hydroxy-6-quinoléine. 40 grammes.
1 Alcool absolu 20 cent. cubes.
1 Sodium 1 gr. 6
1 Alcool absolu 30 cent. cubes.
1 Chloro-4-diéthylamino-3-propane 44 gr. 5

Tube scellé, chauffage à 145° environ pendant dix heures. Traitement habituel.

Huile dense, presque incolore, se colorant en jaune à l'air. Eb/1 mm. 2 : 171-173° ; rendement : 43 grammes, soit 73 p. 100.

Titration acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 3171 de base sont neutralisés par. 5 c.c. 15 d'HCl N.
Théorie 5 c.c. 14 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, qui cristallise très aisément, peut être recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre. Plaquettes, F. 144-145°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,20 p. 100 Cl.
Calculé pour C¹⁶H²³ON², HCl 12,04 p. 100 Cl.

D. — SÉRIE DE L'HYDROXY-5-QUINOLÉINE

Hydroxy-5-quinoléine.

1° Nitro-5-quinoléine [12] : A 100 grammes de quinoléine, refroidis dans un récipient par de l'eau glacée, on ajoute, à l'aide d'une burette, 58 grammes (39 cent. cubes) d'acide nitrique fumant (d : 1,49). Le nitrate ainsi obtenu est porté, par petites portions, dans 40 cent. cubes d'oléum à 60 p. 100. Lorsque la réaction est terminée (une demi-heure à une heure), on verse dans beaucoup d'eau glacée. Il se sépare 7 grammes de produit dinitré, qu'on essore. Le filtrat est ensuite neutralisé avec de la soude caustique et énergiquement refroidi. Le mélange des produits nitrés (nitro-5- et nitro-8-quinoléines), qui s'est séparé d'abord sous forme d'huile, se solidifie et peut être facilement essoré. Pour séparer les deux isomères, on dissout le mélange dans 1 lit. 5 d'acide nitrique dilué (à 6 ou 7 p. 100 environ) bouillant. Après refroidissement, le nitrate de la nitro-5-quinoléine cristallise. Rendement : 140 grammes, soit 73 p. 100. On dissout le nitrate dans peu d'eau bouillante et ajoute de la soude concentrée jusqu'à réaction alcaline persistante. Après refroidissement, la nitro-5-quinoléine cristallise.

2° Amino-5-quinoléine [12] :

Nitro-5-quinoléine.	90 grammes.
Chlorure stanneux crist.	350 grammes.
Acide chlorhydrique concentré.	315 cent. cubes.

On dissout la nitro-quinoléine dans un peu d'acide chlorhydrique et mélange cette solution avec la quantité indiquée de chlorure stanneux, dissous dans le reste de l'acide chlorhydrique. Après refroidissement du mélange presque solide, on alcalinise avec un grand excès de soude, tout en refroidissant énergiquement. On extrait ensuite plusieurs fois à l'éther, sèche la solution éthérée, évapore la majorité du solvant et laisse cristalliser. Rendement : 55 grammes d'amino-5-quinoléine, soit 74 p. 100.

3° Hydroxy-5-quinoléine [10] :

Amino-5-quinoléine	40 grammes.
Acide chlorhydrique concentré.	63 grammes.

Chauffer en tube scellé, pendant cinq heures, à 215-220°. Après refroidissement, essorer, évaporer, reprendre par de l'eau et neutraliser avec du carbonate de potassium. L'hydroxy-5-quinoléine ainsi obtenue peut être purifiée par reprécipitation ou par cristallisation dans l'alcool. Rendement : 83 p. 100. F. 224-225°.

Diméthylamino-éthoxy-5-quinoléine.



1562 F.

P.M. 216

7 grammes d'hydroxy-5-quinoléine, dans 20 cent. cubes d'alcool absolu, sont additionnés de 1 gr. 12 de sodium dans 30 cent. cubes d'alcool absolu et de 8 grammes de chloro-4'-diméthylamino-2-éthane. Ce mélange est chauffé en tube scellé pendant douze heures à 140°. Traitement habituel.

Huile faiblement colorée, se colorant rapidement à l'air. Eb/1 mm. 7 : 163-165°. Rendement : 5 gr. 5, soit 54 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

2 gr. 6057 de base sont neutralisés par .	12 c.c. 1 d'HCl N.
Théorie.	12 c.c. 06 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, recristallisé dans l'alcool absolu additionné de peu d'éther anhydre, se présente sous forme de prismes, brunissant au-dessus de 200° et fondant à 235-236° (décomp.).

Dosage du chlore :

Trouvé	14,21 p. 100 Cl.
Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ON}^2$, HCl	14,04 p. 100 Cl.

Diéthylamino-éthoxy-5-quinoléine.



1552 F.

P.M. 216

{ Hydroxy-5-quinoléine	7 grammes.
{ Alcool absolu	20 cent. cubes.
{ Sodium	1 gr. 12
{ Alcool absolu	30 cent. cubes.
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.	8 grammes.

Chauffer en tube scellé pendant douze heures à 140°. Traitement habituel.

Huile faiblement colorée, se colorant à l'air en rouge-violet.

Eb/1 mm. 2 : 164-167°. Rendement : 8 grammes. soit 68 p. 100

Titrage acidimétrique (tournesol) :

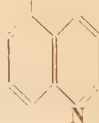
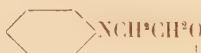
3 gr. 1625 de base sont neutralisés par.	13 cent. cubes d'HCl N.
Théorie	12 c.c. 96 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre, fond à 166-167°. Aiguilles.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,73 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{18}H^{20}ON^2$, HCl	12,66 p. 100 Cl.

Pipéridino-éthoxy-5-quinoléine.



1563 F.

P.M. 256

{ Hydroxy-5-quinoléine	7 grammes.
{ Alcool absolu	20 cent. cubes.
{ Sodium	1 gr. 12
{ Alcool absolu	30 cent. cubes.
Chloro-1-pipéridino-2-éthane	8 gr. 5

Après avoir chauffé ce mélange en tube scellé pendant douze heures à 140° environ, on opère selon le procédé habituel.

Eb/1 mm. ; 183-185° 7 grammes, soit 57 p. 100.

Huile presque incolore, se colorant à l'air.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

3 gr. 5940 de base neutralisent. 14 c.c. 1 d'HCl N.
Théorie. 14 c.c. 04 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre, se présente sous forme d'aiguilles fondant à 193-194°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,16 p. 100 Cl.
Calculé pour C¹⁰H¹⁰ON*, HCl 12,12 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-5-quinoléine.



P. M. 258

1556 F.

{ Hydroxy-5-quinoléine 10 grammes.
{ Alcool absolu 25 cent. cubes.
{ Sodium 1 gr. 6
{ Alcool absolu 30 cent. cubes.
Chloro-1-diéthylamino-3-propane 11 gr. 5

Chauffer en tube scellé pendant douze heures à 135°. Traitement usuel.

Huile incolore, se colorant à l'air en rouge-violet. Eb/1 mm. 5 172-175°. Rendement : 13 grammes, soit 73 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 0451 de base sont neutralisé par. 4 cent. cubes d'HCl N.
Théorie. 4 c.c. 05 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre. Aiguilles, F. 150°.

Dosage du chlore :

Trouvé	12,02 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{10}H^{12}ON^2, HCl$	12,04 p. 100 Cl.

E. — SÉRIE DE L'HYDROXY-4-QUINOLÉINE

Hydroxy-4-quinoléine.

1° Préparation de l'o-nitro-acétophénone d'après Gevekoht [15] :

On dissout 100 grammes d'éther acétyl-acétique dans 50 grammes d'éther anhydre et on ajoute 17 gr. 6 de sodium par petites portions, tout en évitant un échauffement trop violent. On termine la réaction par chauffage au bain-marie pendant une ou deux heures. A cette solution, on ajoute 142 gr. 7 de chlorure d'o-nitro-benzoyl (préparé préalablement par action du chlorure de thionyle sur l'acide o-nitro-benzoïque) dans 300 grammes d'éther anhydre. La réaction, violente au début, est terminée par chauffage sur bain-marie (une ou deux heures). Après refroidissement, on essore le chlorure de sodium, chasse l'éther et chauffe le produit de condensation qui reste dans le ballon (l'o-nitro-benzoyl-acétyl-acétate d'éthyle) avec 5 parties (700 cent. cubes) d'acide sulfurique à 33 p. 100, pendant huit à dix heures à l'ébullition. Après refroidissement, on extrait à l'éther, sèche la solution éthérée, chasse le solvant et distille sous pression réduite.

Huile jaune. Eb/16 mm. : 160°. Rendement : 36 grammes, soit 29 p. 100.

2° o-Amino-acétophénone [15] :

o-nitro-acétophénone	32 grammes.
Etain	45 gr. 6
Acide chlorhydrique à 20 p. 100	310 cent. cubes.

Il y a échauffement spontané, mais la réaction doit être terminée par un chauffage sur bain-marie bouillant pendant une demi-heure. Après refroidissement, on alcalinise avec un

grand excès de soude, extrait à l'éther, etc. Le produit ainsi isolé est distillé sous pression réduite. Eb/17 mm.: 135°. Rendement : 23 grammes, soit 92 p. 100.

3° o-Formylamino-acétophénone [13] :

24 grammes d'o-amino-acétophénone et 30 grammes d'acide formique anhydre sont chauffés à l'ébullition pendant dix minutes (réfrigérant ascendant). Après refroidissement, on verse dans l'eau. Huile jaune-brunâtre, qui se prend en une masse cristalline par refroidissement à la glacière. Rendement : 20 grammes de produit brut, soit 69 p. 100. Par recristallisation dans l'alcool, on obtient un produit presque incolore, F. 78-79°.

4° Hydroxy-4-quinoléine [13] :

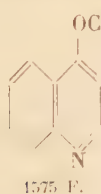
A la solution bouillante de 14 grammes d'o-formylamino-acétophénone dans 90 cent. cubes d'alcool et 1.000 cent. cubes d'eau, on ajoute 6 grammes de soude caustique, dissous dans 20 cent. cubes d'eau, et on fait bouillir pendant trois heures à reflux. On réduit ensuite le volume de la solution à 50 cent. cubes environ, en chassant la plus grande partie des solvants qui entraînent de petites quantités d'o-amino-acétophénone. Après refroidissement, on filtre et acidifie soigneusement la solution en ajoutant de l'acide chlorhydrique goutte à goutte. Le chlorhydrate de l'hydroxy-4-quinoléine cristallise en aiguilles de formule brute :



Rendement : 6 gr. 5, soit 40 p. 100.

Etant donné la faible quantité de sel préparée, nous n'avons pas mis en liberté l'hydroxy-4-quinoléine même ; c'est sous la forme de chlorhydrate que nous l'avons employé pour les condensations avec les chloro-amino-alcanes.

Diéthylamino-éthoxy-4-quinoléine.



P. M. 244

4 gr. 5 de chlorhydrate d'hydroxy-4-quinoléine $[(C^9H^7ON)^2, HCl, 2H^2O]$, correspondant à 3 gr. 6 d'hydroxy-4-quinoléine, dissous dans 20 cent. cubes d'alcool absolu, sont additionnés de 0 gr. 9 de sodium dans 25 cent. cubes d'alcool et de 5 grammes de chloro-1-diéthylamino-2-éthane. Ce mélange est chauffé en tube scellé à 145° pendant douze heures. Après filtration du chlorure de sodium, on concentre dans le vide et reprend par très peu d'eau, la base étant assez soluble dans l'eau. On ajoute un excès de soude concentrée et extrait 4 fois à l'éther. Sécher, chasser le solvant et distiller sous pression très réduite.

Eb/_{1,7 mm.} : $238-242^\circ$ 3 gr. 5, soit 58 p. 100.

Huile très dense, jaunâtre, assez soluble dans l'eau, soluble dans les différents solvants organiques.

Titration acidimétrique (tournesol) :

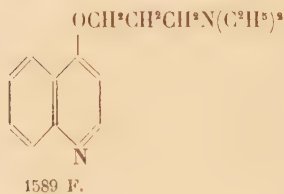
2 gr. 2445 de base neutralisent 9 c.c. 1 d'HCl N.
Théorie. 9 c.c. 20 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, soigneusement séché dans le vide, recristallise dans un mélange d'alcool et d'acétone anhydre, additionné d'éther anhydre. Prismes, F. $166-167^\circ$.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,76 p. 100 Cl..
Calculé pour $C^{15}H^{20}ON^2, HCl$ 12,66 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-4-quinoléine.



P.M. 258

4 grammes de chlorhydrate d'hydroxy-4-quinoléine, correspondant à 3 gr. 2 d'hydroxy-quinoléine, sont, en solution alcoolique, additionnés de 0 gr. 85 de sodium dans 25 cent. cubes d'alcool absolu et de 5 grammes de chloro-1-diéthylamino-3-propane. On chauffe ce mélange en tube scellé pen-

dant douze heures à 137°, et on traite après refroidissement comme dans le cas précédent.

Eb/1,2 mm. : 170-175° 3 gr. 2, soit 56 p. 100.

Huile très dense, jaunâtre, peu soluble dans l'eau.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

2 gr. 3325 de base sont neutralisés par. 9 cent. cubes d'HCl N.
Théorie 9 c.c. 04 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, qui est obtenu facilement à l'état solide, cristallise dans un mélange d'alcool et d'acétone anhydre, additionné d'éther anhydre. Plaquettes, F. 124-125°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,07 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{10}H^8_2ON^3$, HCl 12,04 p. 100 Cl.

F. — SÉRIE DE L'HYDROXY-3-QUINOLÉINE

Hydroxy-3-quinoléine.

1° Acide o-nitrobenzal-malonique [17] :

o-nitrobenzaldéhyde. 250 grammes.
Acide malonique 190 —
Acide acétique glac.. . . . 300 —

Chauffer pendant huit heures à 60°. Verser dans l'eau et essorer le produit qui n'est pas entré en réaction (50 gr. environ). Extraire le filtrat plusieurs fois à l'éther, chasser le solvant et évaporer la majeure partie de l'acide acétique au bain-marie, en ajoutant de temps en temps de petites quantités d'eau. Verser dans l'eau et alcaliniser la solution. Après refroidissement, essorer la petite quantité d'o-nitrobenzaldéhyde qui s'est encore séparée, et acidifier. L'acide o-nitrobenzal-malonique se sépare en beaux cristaux incolores. Essorer, laver à l'eau, sécher.

Rendement : 180 grammes, soit 49 p. 100.

2° Acide hydroxy-2-quinoléine-carbonique-3 [17] :

A	{	Acide- <i>o</i> -nitrobenzal-malonique.	45 grammes.
		Ammoniaque concentré	60 cent. cubes.
		Eau	150 cent. cubes.
B	{	Sulfate ferreux cristallisé	450 grammes.
		Eau	600 cent. cubes.
		Ammoniaque concentré	500 cent. cubes.

Préparer au bain-marie la solution A et verser lentement et, en agitant, dans la solution B, préalablement portée à l'ébullition. On verse, dans ce mélange, l'ammoniaque, par petites portions et laisse reposer au bain-marie bouillant pendant une demi-heure. On essore à chaud et acidifie le filtrat pour précipiter une partie de l'acide hydroxy-2-quinoléine-carbonique-3, qui s'y trouve. Mais la majorité du produit est englobée dans le précipité noir resté sur le filtre. Par trois extractions avec de la soude à 20 p. 100 et par précipitation avec de l'acide chlorhydrique, on isole le reste du produit, à l'état très pur. Rendement : 21 grammes, soit 56 p. 100.

3° Acide chloro-2-quinoléine-carbonique-3 [18] :

Acide hydroxy-2-quinoléine-carbonique-3.	19 gr.
Pentachlorure de phosphore	23 gr. (1,1 mol.).

Chauffer dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, au bain d'huile à 140° pendant quatre heures. Après refroidissement, reprendre par de la soude diluée, filtrer et précipiter avec de l'acide chlorhydrique concentré. Corps presque blanc, F. 200-210° (décomp.). Rendement : 96 p. 100.

4° Acide quinoléine-carbonique-3 [16] :

Acide chloro-2-quinoléine-carbonique-3.	40 grammes.
Phosphore rouge	12 grammes.
Iodure de potassium.	12 grammes.
Acide iodhydrique ($d=1,7$)	100 cent. cubes.

Chauffer à l'ébullition pendant deux heures. Après refroidissement le mélange se prend en masse. On essore l'iodhydrate de l'acide quinoléine-carbonique-3 (beaux cristaux jaunes) et concentre les eaux-mères, qui en retiennent encore de petites quantités. En chauffant avec un excès de potasse diluée,

on libère l'acide quinoléine-carbonique-3, qui est précipité par addition d'acide acétique. F. 270-275°. Rendement : 27 grammes, soit 80 p. 100.

5° Amide de l'acide quinoléine-carbonique-3 :

On prépare d'abord le chlorure d'acide, en chauffant 60 grammes d'acide quinoléine-carbonique-3 avec 200 cent. cubes de chlorure de thionyle jusqu'à dissolution complète. On abandonne une nuit et chasse ensuite l'excès de chlorure de thionyle dans le vide. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est broyé dans un mortier et porté par petites portions dans 300 cent. cubes d'ammoniaque concentrée, refroidis au moyen d'un mélange réfrigérant. On laisse reposer un jour à la température ordinaire et essore. Rendement : 47 grammes, soit 78 p. 100.

Par recristallisation du produit brut dans de l'eau chaude, on obtient l'amide pur sous forme de très belles aiguilles blanches. F. 197-198°. Rendement : 25 grammes.

6° Amino-3-quinoléine :

(Dégradation d'Hoffmann) : On prépare une solution d'hypobromite par addition de 13 grammes de brome à une solution froide de 67 grammes de potasse caustique dans 1.250 cent. cubes d'eau (ampoule à brome, agitateur mécanique). 14 grammes d'amide finement pulvérisés, sont portés dans cette solution par petites portions. Lorsque la plus grande partie de l'amide est dissoute, on termine la réaction en chauffant légèrement pendant quelque temps. On chauffe finalement à 70° pendant quelques minutes et acidifie avec de l'acide acétique. Après refroidissement, on filtre pour éliminer une petite quantité de produit très foncé. Le filtrat est ensuite alcalinisé par addition d'un excès de soude et extrait quatre fois avec du chloroforme (500 cent. cubes environ au total). La solution chloroformique est séchée, le solvant chassé et le résidu brun recristallisé dans du toluène. F. 92-93°. Rendement : 10 grammes, soit 85 p. 100.

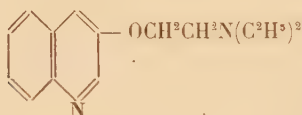
7° Hydroxy-3-quinoléine :

On dissout 14 gr. 4 (1 mol.) d'amino-3-quinoléine dans de l'acide sulfurique dilué (3 équival. : 8 c. c. 5 d'acide sulf. conc. dans 30 cent. cubes d'eau), on refroidit par de la glace et ajoute une solution froide de nitrite (7 grammes de NO^2Na

dans 30 cent. cubes d'eau) par petites portions. Après avoir laissé reposer pendant deux heures à la température ordinaire, on chauffe à 50°, ce qui provoque un fort dégagement d'azote. Après un certain temps la solution se prend en une masse cristalline brune. Les cristaux de sulfate d'hydroxy-3-quinoléine sont essorés et recristallisés dans de l'eau chaude. Prismes jaunâtres, de formule brute : $(C^9H^7ON)^2, H^2SO^4, 2 H^2O$. Rendement : 12 grammes, soit 57 p. 100.

L'hydroxy-3-quinoléine libre peut être obtenue par addition d'un léger excès de carbonate de sodium à la solution aqueuse chaude du sulfate. Corps très peu coloré, F. 195°. Rendement : 8 grammes.

Diéthylamino-éthoxy-3-quinoléine.



1574 F.

P. M. 244

{ Hydroxy-3-quinoléine	3 gr. 5 (1 mol.).
{ Alcool absolu	15 cent. cubes.
{ Sodium	0 gr. 6 (1 mol.).
{ Alcool absolu	20 cent. cubes.
Chloro-1-diéthylamino-2-éthane.	5 grammes.

Chauffer en tube scellé pendant dix heures à 140° env. Traitement habituel.

Eb/4 mm. : 178-182° 3 gr. 4, soit 58 p. 100.

Huile jaune pâle, se colorant peu au contact de l'air.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

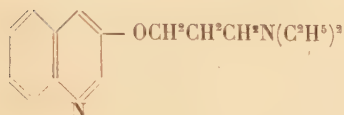
2 gr. 4452 de base sont neutralisés par . . . 10 c. c. 2 d'HCl N.
Théorie. 10 c. c. 02 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, facilement obtenu à l'état solide, est recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre. Plaquettes, F. 132-133°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,78 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^9H^{10}ON^2, HCl$ 12,66 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-3-quinoléine.



1584 F.

P. M. 258

{ Hydroxy-3-quinoléine	3 gr. 5
{ Alcool absolu.	20 cent. cubes.
{ Sodium	0 gr. 6
{ Alcool absolu	20 cent. cubes.
Chloro-4-diéthylamino-3-propane	5 grammes.

Chauffer pendant douze heures en tube scellé à 140° environ.
 Traitement usuel.

Eb/1,2 mm. : 180-182° 3 gr. 8, soit 61 p. 100.

Huile dense, jaunâtre, presque incolore.

Titration acidimétrique (tournesol) :

2 gr. 6341 de base sont neutralisés par . 40 c. c. 25 d'HCl N.
 Théorie. 40 c. c. 21 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate*, cristallisé dans de l'alcool absolu additionné d'éther anhydre, fond à 159-160°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12 p. 100 Cl.
 Calculé pour C¹⁶H¹⁷ON², HCl. 12,04 p. 100 Cl.

G. — SÉRIE DE L'HYDROXY-2-QUINOLÉINE

Hydroxy-2-quinoléine.

La préparation de l'hydroxy-2-quinoléine ou carbostyryle, à partir de l'acide o-amino-cinnamique, a été mise au point par M. E. Fourneau, M. et M^{me} Tréfouël, M^{lle} G. Benoit [20].

Nous ne voulons donc pas nous attarder sur la description des détails du mode opératoire, qui nous a donné d'ailleurs des résultats très satisfaisants ; on les trouvera dans le travail cité.

Diéthylamino-éthoxy-2-quinoléine.



1573 F.

P. M. 244

On chauffe 10 grammes d'hydroxy-2-quinoléine dissous dans 25 cent. cubes d'alcool absolu, avec 1 gr. 6 de sodium, dans 30 cent. cubes d'alcool et 11 grammes de chloro-1-diéthyl amino-2-éthane en tube scellé pendant douze heures à 145°. Traitement habituel.

Huile dense, presque incolore, se colorant à la longue en jaune pâle.

Eb/2 mm. : 172-175°. Rendement : 10 gr. 5, soit 63 p. 100.

Titration acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 1985 de base sont neutralisés par. . . 4 c. c. 85 d'HCl N.

Théorie 4 c. c. 91 d'HCl N.

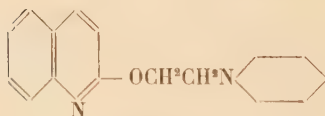
Le monochlorhydrate cristallise dans l'acétone en beaux prismes, F. 158-159°.

Dosage du chlore :

Trouvé 12,64 p. 100 Cl.

Calculé pour C¹⁵H²⁰ON⁺, HCl 12,66 p. 100 Cl.

Pipéridino-éthoxy-2-quinoléine.



1593 F.

P. M. 256

- | | |
|--|-----------------|
| { Hydroxy-2-quinoléine | 10 grammes. |
| { Alcool absolu | 25 cent. cubes. |
| { Sodium | 1 gr. 6 |
| { Alcool absolu | 30 cent. cubes. |
| Chloro-1-pipéridino-2-éthane | 11 gr. 5 |

Chauffer pendant douze heures à 145°. Traiter comme dans les cas précédents.

Eb/1,1 mm. : 188-196° 11 grammes, soit 62 p. 100.

Huile très dense, jaunâtre qui, après un certain temps, commence à cristalliser. Cristaux blancs, F. 98-100°.

Titration acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 1358 de base sont neutralisés par.	4 c.c. 40 d'HCl N.
Théorie	4 c.c. 44 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* qui cristallise facilement, peut être recristallisé dans de l'alcool absolu additionné de peu d'éther anhydre. Plaquettes nacrées, F. 208-209° (décomp.).

Dosage du chlore :

Trouvé	11,99 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{16}H^{20}ON^2HCl$	12,12 p. 100 Cl.

Diéthylamino-propyloxy-2-quinoléine.



P.M. 258

1555 F.

{ Hydroxy-2-quinoléine	40 grammes.
{ Alcool absolu	25 cent. cubes.
{ Sodium	1 gr. 6
{ Alcool absolu	30 cent. cubes.
Chloro-4-diéthylamino-3-propane	41 gr. 5

Chauffer en tube scellé pendant douze heures à 140°. Traiter comme d'habitude.

Eb. 12 mm. : 175-178°	41 grammes. soit 62 p. 100.
---------------------------------	-----------------------------

Huile très dense, jaunâtre, qui n'a pas cristallisé, même après plusieurs semaines d'abandon.

Titration acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 0916 de base sont neutralisés par.	4 c.c. 25 d'HCl N.
Théorie	4 c.c. 23 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* s'obtient facilement à l'état solide. Il peut être recristallisé dans l'alcool absolu, additionné d'éther anhydre. Plaquettes, F. 190-191°.

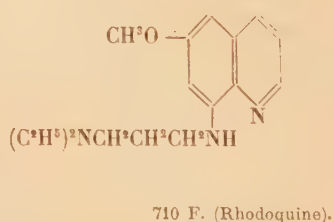
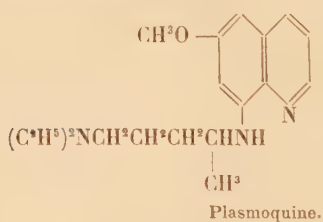
Dosage du chlore :

Trouvé	11,98 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{16}H^{20}ON^2, HCl$	12,04 p. 100 Cl.

SYNTHÈSE DE QUELQUES DÉRIVÉS NITRÉS ET AMINÉS D'AMINO-ALCOYLOXY-QUINOLÉINES

REMARQUES GÉNÉRALES

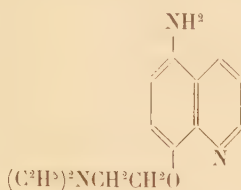
Les dérivés de certaines amino-hydroxy-quinoléines jouent aujourd'hui un rôle très important dans la chimiothérapie du paludisme. Ce sont notamment les dérivés de l'amino-8-méthoxy-6-quinoléine, où un atome d'hydrogène de la fonction aminée est substitué par une chaîne aliphatique aminée, qui se sont introduits, grâce à leurs propriétés pharmacodynamiques précieuses, parmi les médicaments les plus employés de la thérapie moderne.



Les nombreux travaux, effectués en Allemagne par les chimistes de l'I. G., et en France par M. E. Fourneau et ses collaborateurs [24] ont démontré que la position, ainsi que la nature de la chaîne aminée, ont une influence très marquée sur les propriétés thérapeutiques de ces corps.

La chaîne aliphatique étant dans tous les produits actifs fixée sur le groupement aminé, il nous a semblé intéressant de préparer quelques nouvelles bases quinoléiniques, dans

lesquelles cette chaîne serait fixée sur l'oxhydryle de l'aminohydroxy-quinoléine, la fonction amine restant libre.



Pour préparer des corps de ce type, on peut envisager plusieurs méthodes. Ainsi le seul représentant connu dans cette série, la diéthylaminoéthoxy-6-amino-8-quinoléine, a été préparée par Magidson et Strukow [22], qui ont fait réagir la chloro-1-diéthylamino-2-éthane sur l'hydroxy-6-nitro-8-quinoléine pour préparer d'abord le produit nitré correspondant, qui, par réduction, a fourni le produit aminé.

Nous avons choisi une autre voie pour aboutir à des corps isomères. Par nitration des amino-alcoyloxy-quinoléines, préparées dans la première partie de notre travail, nous avons pu obtenir des dérivés mononitrés, qui nous ont facilement donné par réduction les dérivés aminés correspondants. La position de la fonction nitrée sur le noyau quinoléinique est déterminée par les règles générales de la nitration des quinoléines. Notre travail nous a permis d'apporter une nouvelle affirmation de ces règles, déjà établies par d'autres auteurs.

Il est connu, que la nitration de la quinoléine donne les produits nitrés en position 5 et 8. Si la place 8 est occupée par la présence d'un autre substituant, le groupement nitré se met en position 5. Ainsi Vis 25] a obtenu par nitration de l'éthoxy-8-quinoléine le corps mononitré en position 5. Avec le même résultat il effectua la nitration de la méthoxy-8-quinoléine [26].

La nitration d'une quinoléine, qui est substituée en position 6, donne également le produit nitré en position 5. Skraup [27] a ainsi obtenu par nitration de l'hydroxy-6-quinoléine la nitro-5-hydroxy-6-quinoléine, et Decker et Engler [28] ont confirmé la règle en nitrant la méthoxy-6-quinoléine. La nitration de l'éthoxy-6-quinoléine décrite par Vis 29] a donné le même résultat.

Nous avons préparé des dérivés nitrés à partir de la diéthylamino-éthoxy-8-quinoléine et de la diéthylamino-éthoxy-6-quinoléine.

La nitration a été effectuée par action de l'acide nitrique fumant (d : 1,49) à froid, avec des rendements très satisfaisants (83-95 p. 100). Pour donner une preuve de la constitution des produits nitrés, nous avons coupé la chaîne latérale par action de l'acide chlorhydrique concentré à chaud et nous avons isolé les nitro-hydroxy-quinoléines correspondantes, qui sont décrites dans la littérature.

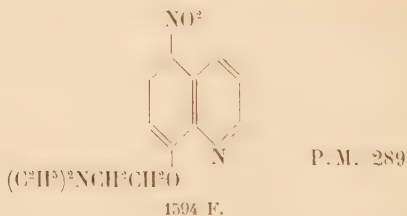
La réduction des bases nitrées a pu être facilement réalisée à l'aide du chlorure stanneux en présence de l'acide chlorhydrique. Les rendements étaient de 80 p. 100 environ.

Les nitro- et amino-diéthylaminoéthoxy-quinoléines sont des corps peu solubles dans l'eau, mais solubles dans la plupart des solvants organiques usuels. Les solutions alcooliques ont une réaction alcaline au tournesol. Les monochlorhydrates étant neutres au tournesol, on peut facilement effectuer, comme pour toutes les amino-alcoyloxy-quinoléines en général, le titrage acidimétrique.

Nous avons préparé aussi les monochlorhydrates de ces bases, qui sont dans la plupart des cas des corps solides, facilement cristallisés. Dans le cas de l'amino-3-diéthylamino-éthoxy-8-quinoléine le monochlorhydrate se présentant sous forme sirupeuse, nous avons préparé le picrate, qui a cristallisé facilement.

PARTIE PRATIQUE

Nitro-5-diéthylaminoéthoxy-8-quinoléine.



46 grammes de diéthylaminoéthoxy-8-quinoléine sont portés

goutte à goutte dans 80 cent. cubes d'acide nitrique fumant (d : 1,49), refroidis par un mélange réfrigérant à -3° environ. On prend soin que la température ne dépasse, pendant toute la nitrification, $+10^{\circ}$. Après l'addition complète de la base, on laisse reposer pendant une demi-heure à la température ordinaire et on verse ensuite sur cca. 500 grammes de glace. On filtre après quelque temps, et précipite la nitro-5-diéthylaminoéthoxy-8-quinoléine par addition d'un excès de soude.

Huile, cristallisant bientôt en belles aiguilles jaunes. Rendement : 18 grammes, soit 95 p. 100. On peut recristalliser dans un mélange d'alcool et d'eau (une partie d'alcool et quatre parties d'eau). Très belles aiguilles jaunes, F. $47-48^{\circ}$.

Titration acidimétrique (tournesol) :

3 grammes de base sont neutralisés par.	40 c.c. 1 d'HCl N.
Théorie.	40 c.c. 38 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* a été obtenu par évaporation de la solution neutre au tournesol, sous pression réduite. Il peut être recristallisé dans de l'alcool absolu additionné d'éther anhydre. Poudre microcristalline blanche, brunissant au-dessus de 150° et fondant à $180-181^{\circ}$ (décomp.).

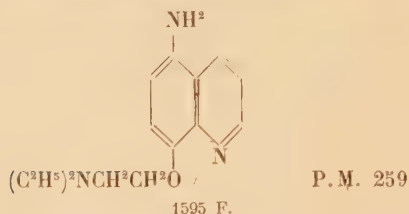
Dosage du chlore :

Trouvé	40,95 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{12}H^{12}O^3N^2$, HCl.	40,89 p. 100 Cl.

Vérification de la constitution : 2 grammes de nitro-5-diéthylaminoéthoxy-8-quinoléine sont chauffés en tube scellé avec 20 cent. cubes d'acide chlorhydrique concentré pendant deux heures à $180-190^{\circ}$. Après refroidissement on reprend avec de l'eau et on neutralise la plus grande partie de l'acide avec de la soude concentrée. Il se dépose des produits noirs, résineux, qu'on élimine par décantation. On précipite alors de la solution faiblement acide la nitro-hydroxy-quinoléine avec de la soude diluée. Purification par cristallisation dans de l'alcool. F. $170-175^{\circ}$ (peu net).

La nitro-5-hydroxy-8-quinoléine est décrite par Schmitt et Engelmann [30] et v. Kostanecki [31] comme un corps cristallisé, fondant à 173° ; Vis [25] lui attribue un point de fusion de 178° .

Amino-5-diéthylaminoéthoxy-8-quinoléine.



Nitro-5-diéthylamino-éthoxy-8-quinoléine .	10 grammes.
Chlorure stanneux cristallisé	29 grammes.
Acide chlorhydrique concentré	24 cent. cubes.
Eau	24 cent. cubes.

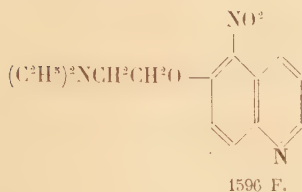
On dissout le chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique et ajoute la quantité d'eau indiquée. On porte dans cette solution le produit nitré, en agitant vivement. Lorsqu'il n'y a plus d'échauffement, abandonner pendant une heure au bain-marie bouillant. Après refroidissement reprendre par de l'eau glacée, ajouter un grand excès de soude caustique et extraire avec du chloroforme. Après avoir séché la solution chloroformique et avoir chassé le solvant, on obtient la base aminée sous forme de masse cristalline jaune. Rendement : 7 grammes, soit 78 p. 100. Pour la purification, on dissout la base dans de l'acide chlorhydrique dilué et on précipite par addition de la soude diluée. Finalement on cristallise dans du toluène ou dans de l'éther anhydre. Plaquettes, F. 83-86°.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 4172 de base sont neutralisés par. .	4 c. c. 2 d'HCl N.
Théorie	4 c. c. 31 d'HCl N.

Le monochlorhydrate se présentant sous forme de sirop, nous avons préparé le *picrate* qui peut être facilement cristallisé dans de l'alcool. Prismes, F. 176-178°.

Nitro-5-diéthylaminoéthoxy-6-quinoléine.



P.M. 289

Diéthylamino-éthoxy-6-quinoléine 16 grammes.
Acide nitrique fumant ($d = 1,49$) 80 cent. cubes.

On opère pour la nitration d'après les indications données pour la préparation du 1394 F. La base nitrée se sépare sous forme d'une huile qui ne se solidifie pas, même après refroidissement à -13° . Elle est extraite à l'éther. Après avoir chassé le solvant, on peut la purifier de la manière suivante : On dissout la base dans de l'acide chlorhydrique dilué et on fait bouillir cette solution en présence de noir végétal. Après filtration on alcalinise par addition d'un excès de soude et on extrait avec de l'éther. Sécher, chasser le solvant et sécher le résidu dans le vide.

Huile dense, colorée en jaune. Rendement : 16 grammes, soit 83 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

1 gr. 6348 de base sont neutralisés par. . . 5 c.c. 60 d'HCl N.
Théorie 5 c.c. 66 d'HCl N.

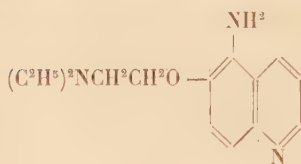
Le *monochlorhydrate*, insoluble dans l'acétone, peut être facilement cristallisé dans un mélange d'alcool et d'acétone, additionné d'éther anhydre. Aiguilles, F. 157-159°.

Dosage du chlore :

Trouvé 11,12 p. 100 Cl.
Calculé pour $C^{15}H^{19}O^2N^3$, HCl 10,89 p. 100 Cl.

Vérification de la constitution : Par la coupure de la chaîne latérale, effectuée comme dans le cas du 1394 F., nous avons isolé une petite quantité de nitro-5-hydroxy-6-quinoléine, F. 136-138°. Ce corps a été décrit par Skraup [27]. Vis 29 et d'autres auteurs, avec un point de fusion de 139-140°.

Amino-5-diéthylaminoéthoxy-6-quinoléine.



P. M. 259

1597 F.

Nitro-5-diéthylamino-éthoxy-6-quinoléine .	40 grammes.
Chlorure stanneux cristallisé	29 grammes.
Acide chlorhydrique concentré	24 cent. cubes.
Eau	24 cent. cubes.

On opère selon les indications données pour la préparation du 1595 F. Après avoir terminé la réduction et avoir alcalinisé la solution, on extrait à l'éther, sèche la solution étherée, chasse le solvant et distille sous pression très réduite.

Eb/ 4 mm. 4 : 195-204°.

Huile dense, colorée en jaune. Rendement : 7 gr. 5, soit 84 p. 100.

Titrage acidimétrique (tournesol) :

4 gr. 3480 de base sont neutralisés par . .	5 c. c. 10 d'HCl N.
Théorie	5 c. c. 20 d'HCl N.

Le *monochlorhydrate* cristallise dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre. Plaquettes, F. 169-171°.

Dosage du chlore :

Trouvé	42,43 p. 100 Cl.
Calculé pour C ¹⁵ H ²¹ ON ² , HCl.	42 p. 100 Cl.

III

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

I. — *Toxicité.*

L'étude des propriétés physiologiques des amino-alcoyloxy-quinoléines permet de retrouver un fait, que l'examen de nombreux produits à fonction éther-oxyde aminée avait déjà laissé entrevoir, le rôle prédominant que joue dans leur activité la position de la chaîne latérale sur le noyau quinoléinique. Les toxicités des différentes diéthylamino-éthoxy-quinoléines, représentées dans le tableau III (p. 57), sont instructives à cet égard. La dose tolérée par voie intraveineuse pour le lapin oscille entre 20 milligrammes/kilogramme (1375 F, 1332 F, 1267 F) et 60 milligrammes/kilogramme (1350 F).

Les dérivés, où la chaîne latérale est en position 4, 5 ou 8, sont donc nettement plus toxiques que les autres dérivés. Notons, que ce sont les positions, où les atomes de carbone sont voisins de la double liaison commune aux deux noyaux de la quinoléine, et qui correspondent aux positions α du noyau naphthalénique. Or, on verra plus loin que le diéthyl-aminoéthoxy- α naphthalène est plus toxique que le dérivé en β correspondant (voir tableau I).

Du fait que nous avons entre nos mains les 7 hydroxy-quinoléines isomères premières pour la synthèse des amino-alcoyloxy-quinoléines, nous avons profité pour comparer leur pouvoir antiseptique. On connaît, en effet, la grande activité de l'hydroxy-8-quinoléine, qui, sous forme de son sulfate, est le principe actif du quinosol, antiseptique puissant.

Les essais ont été faits sur un milieu minéral saccharosé, ensemencé avec une souche d'*Aspergillus niger* (n° 514 de l'Institut Pasteur, que nous devons à l'obligeance de M. le professeur Schoen).

Chaque isomère a été essayé aux dilutions de 1/1.000, 1/10.000 et 1/100.000. Cinq jours après l'ensemencement, l'on constate que les hydroxy-2, -3, -6 et -7-quinoléines n'ont témoigné d'aucune action empêchante sur le développement de la moisissure. Les hydroxy-4 et -5-quinoléines ont une action empêchante à la concentration de 1/1.000, et sont déjà sans action à la concentration de 1/10.000. Par contre, aucun de milieux contenant de l'hydroxy-8-quinoléine n'a eu de culture. Ainsi l'hydroxy-8-quinoléine est de beaucoup la plus active.

Cette expérience met bien en évidence le rôle de la position du substituant sur le noyau ; le résultat s'accorde d'ailleurs parfaitement avec les résultats de toxicité des amino-alcoyloxy-quinoléines. Rappelons encore que la position 8 est non seulement la position de l'oxhydryle dans le quinosol, mais également celle où se trouve fixée la chaîne diéthylaminoalcoyl-aminé des médicaments antipaludiques de synthèse.

Le radical fixé sur le groupement amine tertiaire des amino-alcoyloxy-quinoléines, modifie peu la toxicité. On peut par exemple dans le tableau IV (p. 60) comparer les toxicités des différents dérivés de l'hydroxy-6-quinoléine.

Les symptômes d'intoxication chez le lapin sont les mêmes à peu de chose près pour tous les dérivés de cette série et quel que soit d'autre part le mode d'administration (voie sous-cutanée ou voie intraveineuse).

Les signes d'excitation bulbaire et médullaire dominant : l'animal présente de la polypnée, puis une raideur des pattes postérieures, des tremblements, des frissons, puis brutalement il tombe sur le côté, pris d'une crise de convulsions violentes, les pattes effectuant un mouvement de course, la tête rejetée en arrière. L'excitation motrice s'accompagne d'exophtalmie, de mydriase, d'horripilation, de salivation, fréquemment d'émission d'urine.

Les accidents surviennent très rapidement après l'injection intraveineuse, dix minutes à vingt minutes après l'injection sous-cutanée. Si la dose est toxique, la mort survient au bout d'un temps très court ; les accidents sont d'une manière générale relativement brefs, l'animal se rétablissant une demi-

heure après l'injection intraveineuse d'une dose sub-toxique. Seuls les dérivés en position 4 ont provoqué des accidents tardifs.

Ces symptômes sont voisins du reste de ceux provoqués par différents éthers phénoliques. Le tableau I donne une idée de la toxicité de quelques dérivés aromatiques, phénoliques et naphthaléniques, à fonction éther-oxyde aminée.

TABLEAU I.

PRODUIT	TOXICITÉ (lapin, voie intraveineuse) en gramme par kilogramme
Diéthylamino-éthoxy-benzène (928 F.)	0,040-0,050
Diéthylamino-méthyl-benzodioxane (883 F.)	
[Prosympal]	0,020-0,030
Diéthylamino-éthoxy- α -naphtalène (937 F.) . .	0,015-0,020
Diéthylamino-éthoxy- β -naphtalène (939 F.) . .	0,025-0,030

II. — *Essai de chimiothérapie du paludisme.*

L'action de plusieurs dérivés quinoléiniques sur le paludisme a motivé de nombreuses recherches qui, ayant eu pour point de départ la quinine, ont abouti à la découverte de la Plasmoquine et de la Rodoquine (710 F). Au cours de ces recherches, Fourneau et ses collaborateurs [24] ont décrit l'activité de substances simples, dérivant de l'amino-8-quinoléine : nous leur avons donc comparé les nôtres, qui dérivent de l'hydroxy-8-quinoléine. Ces dérivés nouveaux se sont malheureusement montrés inactifs (voir tableau II).

Les dérivés nitrés et aminés des diéthylamino-éthoxy-quinoléines se sont également révélés sans action sur le paludisme expérimental des oiseaux.

III. — *Action sur le système nerveux végétatif.*

On connaît les propriétés adrén- et sympatholytiques des éther-oxydes phénoliques, elles nous ont incité à rechercher d'une manière particulière les actions sur le système nerveux végétatif des amino-alcoyloxy-quinoléines. Contrairement aux dérivés phénoliques et comme les dérivés des naphthols et de

TABLEAU II.

 O CH^2 CH^2 CH^2 $\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2$ 1553 F.	 NH N CH^2 CH^2 CH^2 $\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2$ 728 F.	 NH N CH^2 CH^2 CH^2 $\text{N}(\text{C}^2\text{H}^5)^2$ 710 F. (Rhodoquine).
<i>Lapin, toxicité par voie intra-veineuse :</i>		
0,020-0,030	0,016-0,018	0,004-0,005
<i>Calfat, dose maxima tolérée par voie sous-cutanée :</i>		
0,0005	0,0008	0,0006
<i>Calfat, coefficient chimiothérapeutique :</i>		
—	1/80	1/100

l'hydroxypyridine. les éthers quinoléiniques sont peu actifs sur le système végétatif. Seulement le 1573 F (diéthylamino-éthoxy-2-quinoléine) est adrénolytique et transforme en une hypotension l'hypertension provoquée par des faibles doses d'adrénaline. Trois autres dérivés, la diéthylamino-propyloxy-2-quinoléine (1555 F), la diéthylamino-éthoxy-5-quinoléine (1552 F) et la diéthylaminoéthoxy-8-quinoléine (1267 F) prolongent ou augmentent légèrement l'effet de l'adrénaline ; c'est là une propriété très courante parmi les amino-alcools et que possèdent à des degrés divers beaucoup d'anesthésiques locaux. Les autres dérivés diéthylaminés sont totalement inactifs.

Tous ces produits sont plus ou moins hypotenseurs, ce qui est dû à la fois à leur action cardiaque et à leur action vasodilatatrice.

IV. — *Action sur la respiration.*

L'augmentation de l'amplitude du mouvement respiratoire et la polypnée qui accompagnent l'administration de fortes

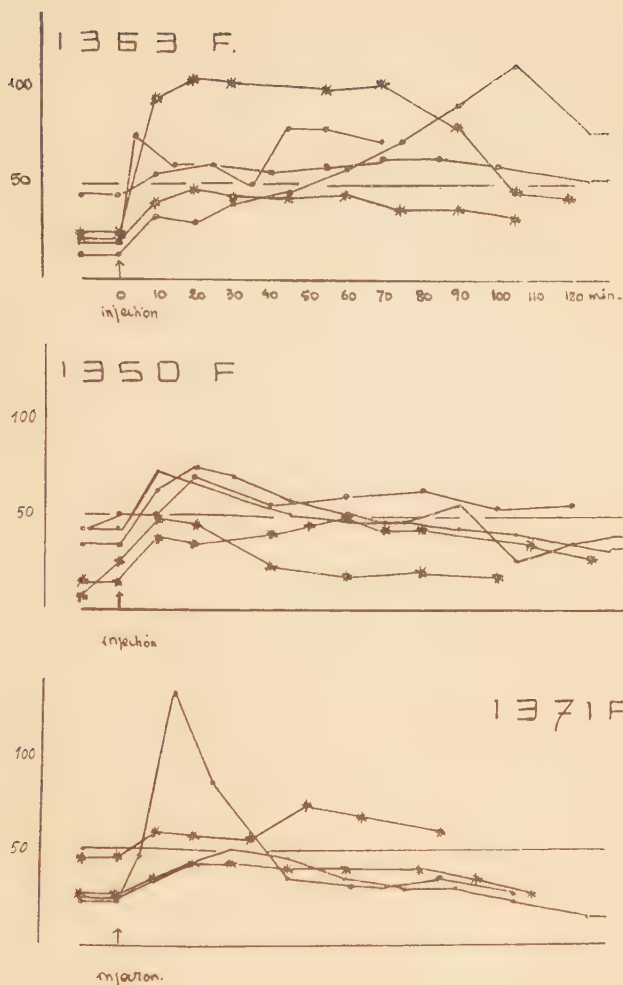


FIG. 1. — Action de quelques amino-éthoxy-6-quinoléines sur le rythme respiratoire du lapin. La respiration des animaux a été préalablement déprimée par l'injection de chlorhydrate de morphine, 20 milligrammes par voie sous-cutanée, deux heures auparavant.

En ordonnée : nombre de respirations par minute.

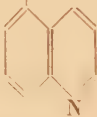
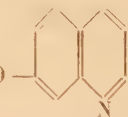
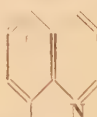
En abscisse : temps en minutes écoulé depuis l'injection sous-cutanée des médicaments.

Chaque courbe représente une expérience sur un lapin.

Les médicaments ont été injectés à la dose de 50 milligrammes par kilogramme (●—●) ou de 100 milligrammes par kilogramme (*—*).

On assiste, principalement à la suite de l'injection du 1363 F., à un accroissement du nombre de respirations par minute, correspondant à un effet analeptique.

TABLEAU III. — Propriétés c

NUMÉROS	FORMULE	POINT DE FUSION du chlorhydrate
1573 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1cccc2ccccc12</chem>	158-159°
1574 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1ccc2ccccc2n1</chem>	132-133°
1575 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1ccc2ccccc2n1</chem>	166-167°
1552 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1cccc2ccccc12</chem>	166-167°
1350 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1cccc2ccccc12</chem>	168-169°
1351 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1ccc2ccccc2n1</chem>	176-177°
1267 F.	 <chem>CCN(CC)CCOc1cccc2ccccc12</chem>	(dichlorhydrate) 134-136°

diéthylamino-éthoxy-quinoléines.

TOXICITÉ lapin voie intraveineuse en gramme par kilogramme	EFFET SUR L'HYPERTENSION ADRÉNALINIQUE	ACTION EXCITO-RESPIRATOIRE (lapin normal)	ACTION ANALEPTIQUE (lapin morphiné)
0,040-0,050	Inversion.	+++	+++
0,040-0,060	Sans action.	+	Toxique.
0,020-0,030		+	Toxique.
0,020-0,030	Sensibilisation.	+	+
0,060-0,080	Sans action.	+++	+++
0,050-0,060	Sans action.	+	++
0,020-0,060	Sensibilisation.	+	—

doses de tous les produits de cette série peuvent, avec certains dérivés, apparaître à des doses suffisamment éloignées de la

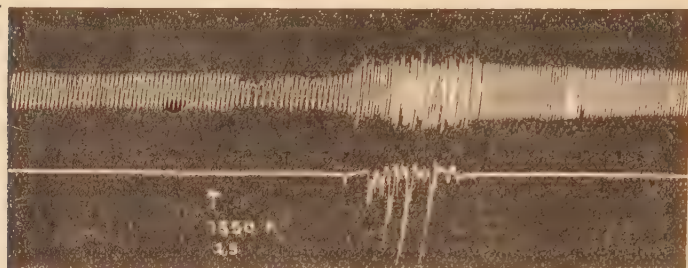


FIG. 2. — Augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire du lapin (1^{re} ligne) s'accompagnant de mouvements convulsifs (2^e ligne), chez un lapin normal, après injection intraveineuse de 2 milligr. $\frac{5}{1}$ par kilogramme de 1350 F.

dose mortelle pour qu'elles nous aient paru devoir faire l'objet d'une étude à part. Nous nous sommes alors adressé aux

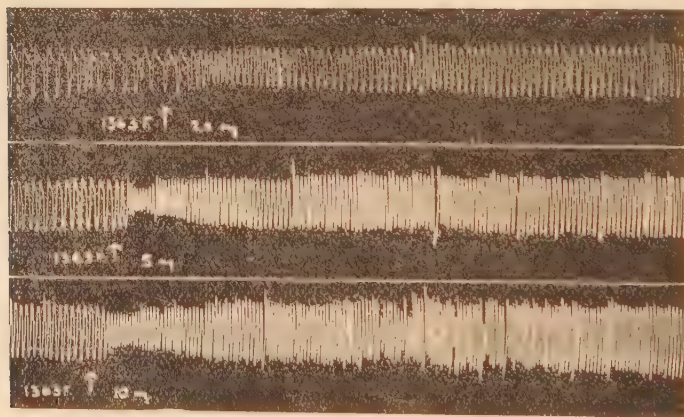


FIG. 3. — Augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire du lapin, à la suite de l'injection intraveineuse de 2,5, 5 et 10 milligrammes par kilogramme de 1363 F.

La respiration du lapin a été préalablement déprimée par l'injection de chlorhydrate de morphine, à la dose de 20 milligrammes par kilogramme, par voie sous-cutanée, deux heures auparavant.

techniques classiquement utilisées dans les essais des analeptiques cardio-respiratoires et nous avons comparé l'action des

différents produits à la fois sur le lapin normal et sur le lapin dont la respiration avait été préalablement déprimée par la morphine.

De telles techniques ont été décrites récemment encore par Schuebel et Gehlen [32], et par Haelers [33], dans le but d'établir une comparaison entre les analeptiques usuels.

La respiration du lapin normal était enregistrée graphique-



FIG. 4. — Augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire du lapin préalablement morphiné, à la suite de l'injection intraveineuse de 1363 F.

L'action du 1363 F à la dose de 2,5 et de 10 milligrammes par kilogramme a été comparée à l'effet de 10 milligrammes par kilogramme de diéthylamide d'acide piridine-3-carbonique (Coramine).

La respiration du lapin a été préalablement déprimée par l'injection de chlorhydrate de morphine, à la dose de 20 milligrammes par kilogramme, par voie sous-cutanée, deux heures auparavant.

ment au moyen d'un masque relié à un réservoir clos relié à un tambour de Marey. Quant aux mouvements respiratoires du lapin morphiné, ils ont été ou bien enregistrés graphiquement, ou bien simplement dénombrés. La morphine a toujours été administrée par voie sous-cutanée, deux heures au moins

avant le début de l'expérience, à la dose de 0 gr. 020 par kilogramme.

Toutes les *diéthylamino-éthoxy-quinoléines* ont été d'abord comparées entre elles (tableau III).

Chez le lapin normal, par voie intraveineuse, deux produits

TABLEAU IV.

NUMÉROS	FORMULE	TOXICITÉ lapin voie intra- veineuse en gramme par kilogramme	ACTION ANALEPTIQUE sur le lapin morphiné
1363 F.	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 	0,040-0,060	++++
1350 F.	$(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 	0,060-0,080	+++
1371 F.	 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 	0,040-0,060	++
1554 F.	$(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 	0,050-0,060	---

témoignent d'une action particulière, intense à la dose de 2 milligrammes par kilogramme : le 1573 F (position 2) et le 1350 F (position 6). Chez le lapin préalablement morphiné, le 1573 F, le 1350 F, le 1351 F sont actifs aux doses de 50 et de 100 milligrammes, le 1552 est actif à la dose de 100 milligrammes, les 1574 F et 1575 F sont déjà toxiques à la dose

de 100 milligrammes, tandis que le 1267 F est inactif, même à la dose de 100 milligrammes par kilogramme.

Nous avons donc fixé notre choix sur les dérivés substitués en position 6, laquelle nous a paru la meilleure : action sur le lapin normal et le lapin morphiné, faible toxicité, absence d'action secondaire sur le système nerveux végétatif.

La comparaison des différents dérivés de l'hydroxy-6-quinoléine nous a donné le résultat suivant :

a) Le dérivé 1334 F (diéthylamino-propyloxy-6-quinoléine) se montre moins actif sur le lapin normal que le dérivé 1350 F ; il est presque inactif sur le lapin morphiné et n'offre, par conséquent, aucun intérêt particulier.

b) La comparaison entre les différentes amino-éthoxy-6-quinoléines est, au contraire, très intéressante. Nous avons comparé les dérivés diéthylaminé (1350 F), diméthylaminé (1363 F) et pipéridiné (1371 F) :

Le dérivé diméthylé (1363) est celui qui exerce l'action la plus régulière sur la respiration, aussi bien par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée, chez le lapin normal comme chez le lapin morphiné ; c'est aussi le dérivé chez lequel l'écart est le plus grand entre la dose active et la dose convulsivante (voir fig. 4). Nous avons donc consacré une étude plus approfondie à ce produit.

V. — *Propriétés analeptiques de la diéthylamino-éthoxy-6-quinoléine.*

L'action du 1363 F a été comparée à celle de quelques autres analeptiques ; elle se rapproche de celle du Cardiazol et du camphre, dont elle diffère pourtant par le fait qu'elle est moins convulsivante ; elle diffère déjà plus de celle de la Coramine et, en particulier, au simple point de vue de la posologie.

2 milligrammes par kilogramme provoquent, chez le lapin, une augmentation et une accélération respiratoires, 40 milligrammes provoquent des tremblements convulsifs avec raideur et à 60 milligrammes l'animal meurt en quelques minutes dans des convulsions violentes. Le 1363 F agit, chez le lapin intoxiqué par la morphine, comme chez le lapin normal, il ne provoque pas d'apnée, même transitoire, au moment même de l'injection (voir fig. 3 et 4).

CONCLUSIONS

1° PARTIE CHIMIQUE.

La synthèse des amino-alcoyloxy-quinoléines, dont nous avons préparé sept séries en partant des hydroxy-quinoléines isomères, n'a pas présenté de difficultés particulières. Toutes ces bases ont pu être isolées par distillation sous pression très réduite ; elles se sont présentées sous forme d'huiles denses, peu colorées, se colorant progressivement au contact de l'air. Quelques-unes ont cristallisé au bout d'un certain temps.

Nous avons préparé aussi les monochlorhydrates et, dans quelques cas, les dichlorhydrates de ces bases, corps cristallisés, qui ont pu, en solution aqueuse, être administrés aux animaux pour les essais physiologiques.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons préparé des dérivés mononitrés de quelques diéthylamino-éthoxy-quinoléines, par nitration de ces dernières avec de l'acide nitrique fumant à froid. La position dans laquelle se fixe le groupement nitré confirme les règles générales pour la nitration des quinoléines, établies déjà par d'autres auteurs.

Par réduction des dérivés nitrés, nous avons obtenu facilement les amino-diéthylaminoéthoxy-quinoléine correspondantes, avec des rendements très satisfaisants.

2° PARTIE PHARMACOLOGIQUE.

L'étude physiologique et pharmacologique des dérivés préparés a porté principalement sur les rapports entre leur consti-

tution et leur toxicité, leur activité thérapeutique dans le paludisme, leur action sur le système nerveux végétatif et leurs propriétés analeptiques.

D'une manière générale, ces éthers quinoléiniques se sont montrés peu toxiques et voisins des dérivés phénoliques correspondants.

Ces produits sont dépourvus d'activité sur le paludisme expérimental, malgré le parallélisme de structure qu'ils présentent avec certains médicaments connus.

L'action analeptique respiratoire de plusieurs d'entre eux a été mise en évidence et étudiée en détail. Les dérivés de l'hydroxy-6-quinoléine sont particulièrement remarquables à ce point de vue et, parmi eux, on a insisté sur l'activité de la diméthylamino-éthoxy-6-quinoléine (1363 F). Ses effets sont comparables à ceux du Cardiazol et du camphre et, par là, justifieraient une étude physiologique plus poussée et des essais cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OETTINGEN (W. F. v.). *The therapeutic agents of the quinoline group*, New-York, 1933.
- [2] FOURNEAU (E.), MADERNI (P.), LESTRANGE (M^{me} Y. DE). *J. Pharm. Chim.*, **18**, 1933, p. 185.
FOURNEAU (E.) et BOVET (D.). *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1933, p. 388 ; *Arch. Intern. Pharm.*, **46**, 1933, p. 178.
FOURNEAU (E.). *Les aminoalcools en thérapie*, Conférence au Congrès de pharmacie de Liège, 1934.
BOVET (D.) et MADERNI (P.). *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 1933, p. 981.
BOVET (D.), SIMON (A.) et DRUEY (J.). *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 1935, p. 690.
BOVET (D.) et SIMON (A.). *Ann. Physiol.*, **12**, 1936, p. 705.
BOVET (D.) et SIMON (A.). *Arch. Intern. Pharm.*, **55**, 1937, p. 15.
- [3] I. G. D. R. P. 430.960 ; *Frdd.*, **14**, p. 1644 ; *Houben*, **6**, p. 202.
- [4] MADERNI (P.). Contribution à l'étude des sympathicolytiques de synthèse, *Thèse Sc.*, Paris, 1934.
- [5] DRUEY (J.). Synthèse de nouvelles bases à fonction éther-oxyde phénolique, *Thèse Sc.*, Paris, 1936.
- [6] SKRAUP (Z). M. **3**, 1882, p. 535, 536, 559 ; *D. R. P.* 14.976, *Frdd.* I, p. 178.
- [7] WEYL, **4**, 1920, p. 1215, d'après HLASIWETZ (H.), A. **119**, 1861, p. 202 et POLLAK (J.), M. **14**, 1893, p. 419.
- [8] *Synthèses Organiques*, Paris, 1935, p. 376.
- [9] RIEMERSCHMIED, B. **16**, 1883, p. 721.
- [10] CLAUS, HOWITZ. *J. pr. Ch.* (2), **47**, 1893, p. 431.
- [11] FISCHER (O.), B. **15**, 1882, p. 1979.
- [12] DUFTON. *J. Chem. Soc.*, **61**, 1892, p. 782.
- [13] CAMPS. B. **34**, 1901, p. 2709 ; *Hope-Seylers Z. physiol. Chem.*, **33**, 1901, p. 402.
- [14] CAMPS. *Arch. Pharm.*, **240**, 1902, p. 1-18.
- [15] GEVEKOHT. A. **221**, 1883, p. 323.
- [16] MILLS, WATSON. *J. Chem. Soc.*, **97**, 1910, p. 745.
- [17] STUART. *J. Chem. Soc.*, **47**, 1883, p. 155 ; **53**, 1888, p. 143.
- [18] FRIEDLAENDER, GOEHRING. B. **17**, 1884, p. 460.
- [19] FEER, KOENIGS. B. **18**, 1885, p. 2.395.
- [20] FOURNEAU (E.), TREFOUEL (M. et M^{me} J.), BENOIT (M^{lle} G.). *Ann. Inst. Pasteur*, **44**, 1930, p. 719.
- [21] LADENBURG. B. **14**, 1881, p. 1887, 2408.

- [22] MAGIDSON, STRUKOW. *Arch. Pharm.*, **271**, 1933, p. 569.
- [23] SCHINZEL (Th.). Préparation, stabilité et action physiologique de combinaisons organiques contenant des métaux lourds, *Thèse Sc.*, Paris, 1938.
- [24] FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (M. et M^{me} J.), STEFANOPOULO (G.), BENOIT (M^{lle} G.), LESTRANGE (M^{me} Y. DE), MELVILLE (K. I.). *Ann. Inst. Pasteur*, **44**, 1930, p. 503.
- FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (M. et M^{me} J.), BENOIT (M^{lle} G.). *Ann. Inst. Pasteur*, **44**, 1930, p. 719.
- FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (M. et M^{me} J.), BOVET (D.) et BENOIT (M^{lle} G.). *Ann. Inst. Pasteur*, **46**, 1931, p. 514.
- FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (M. et M^{me} J.), BOVET (D.) et BENOIT (M^{lle} G.). *Ann. Inst. Pasteur*, **50**, 1933, p. 731.
- [25] VIS. *J. pr. Ch.*, (2), **45**, 1892, p. 534 ; DAHL (et C^o), *D. R. P.* 60.308, *Frdl.*, **3**, p. 957.
- [26] VIS. *J. pr. Ch.*, **2**, **48**, 1893, p. 26 ; DAHL (et C^o), *D. R. P.*, 65.110, *Frdl.*, **3**, p. 960.
- [27] SKRAUP M. **3**, 1882, p. 551 ; M. **4**, 1883, p. 698.
- [28] DECKER, ENGLER, B. **42**, 1909, p. 1739.
- [29] VIS. *J. pr. Ch.*, (2), **48**, 1893, p. 27 ; DAHL (et C^o), *D. R. P.*, 69.035, *Frdl.*, **3**, p. 962.
- [30] SCHMITT, ENGELMANN, B. **20**, 1887, p. 2693.
- [31] KOSTANECKI (V.). B. **24**, 1891, p. 154.
- [32] SCHUEBEL (K.) et GEHLEN (W.). *Arch. exp. Pathol. u. Pharm.*, **133**, 1928, p. 295.
- [33] HAELEERS (E.), *Arch. Intern. Pharm.*, **35**, 1929, p. 221.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Le Nomogramme de d'Ocagne-Henderson

VU ET APPROUVÉ LE 25 JUIN 1938 :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	9
I. — Synthèse d'amino-alcoyloxy-quinoléines.	
Remarques générales	11
Partie pratique	17
II. — Synthèse de quelques dérivés nitrés et aminés d'amino-alcoyloxy-quinoléines.	
Remarques générales	44
Partie pratique	46
III. — Étude pharmacologique.	
CONCLUSIONS	62
TABLE BIBLIOGRAPHIQUE	64
